

This Page Is Inserted by IFW Operations
and is not a part of the Official Record

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images may include (but are not limited to):

- BLACK BORDERS
- TEXT CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- FADED TEXT
- ILLEGIBLE TEXT
- SKEWED/SLANTED IMAGES
- COLORED PHOTOS
- BLACK OR VERY BLACK AND WHITE DARK PHOTOS
- GRAY SCALE DOCUMENTS

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

**As rescanning documents *will not* correct images,
please do not report the images to the
Image Problem Mailbox.**

PCT

WORLD ORGANIZATION FOR INTELLECTUAL PROPERTY
International Office

INTERNATIONAL APPLICATION PUBLISHED ACCORDING TO THE AGREEMENT
ON INTERNATIONAL COOPERATION IN THE AREA OF PATENTS (PCT)

51) International Patent Classification:
C07D 313/00, 493/04, C07C 59/185,
A61K 31/335
/(C07D 493/04, 313:00, 303:00)

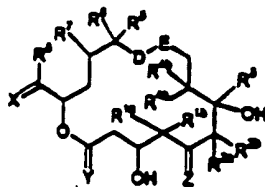
11) International Publication No.: WO 99/07692
A2

43) International Date of Publication: 2/18/99

<p>21) International Application No.: PCT/EP98/05064</p> <p>22) Date of International Application: August 10, 1998</p> <p>30) Priority data: 197 35 574.9 August 9, 1997 DE 197 35 575.7 August 9, 1997 DE 197 35 578.1 August 9, 1997 DE 197 48 928.1 October 24, 1997 DE 197 49 717.9 October 31, 1997 DE 197 51 200.3 November 13, 1997 DE 198 13 821.0 March 20, 1998 DE</p> <p>71) Applicant (for all designated countries except the US): SCHERING AKTIEN- GESELLSCHAFT [DE/DE]; Müller- strasse 178, D-13353 Berlin (DE)</p> <p>72) Inventor; and 75) Inventor/Applicant (only for US): KLAR, Ulrich [DE/DE]; Isegrimsteig 8a, D-13503 Berlin (DE). SCHWEDE, Wolfgang [DE/DE]; Klosterhelder Weg 35, D-13467 Berlin (DE). SKUBALLA, Werner [DE/- DE]; Mattersburger Weg 12, D-13465 Berlin (DE). BUCHMANN, Bernd [DE/- DE]; Erdmannstrasse 44, D-16540 Hohen Neuendorf (DE). SCHIRNER, Michael [DE/DE]; Elchenstrasse 51, D-13156 Berlin (DE).</p>	<p>81) Designated countries: AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, CA, CH, CN, CU, CZ, DK, EE, ES, FI, GB, GE, GH, GM, HU, ID, IL, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MD, MG, MK, MN, MW, MX, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZW, ARIPO Patent (GH, GM, KE, LS, MW, SD, SZ, UG, ZW), Eurasian Patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), European Patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), OAPI Patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).</p> <p>Published: <i>Without International Search Report and again to be published after receipt of the report.</i></p>
---	---

54) Title;

NEW EPOTHILONE DERIVATIVES, METHOD FOR PRODUCING SAME AND THEIR PHARMACEUTICAL USE



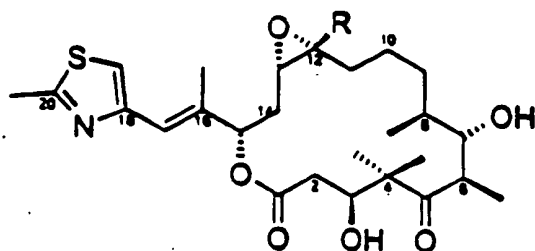
U

57) Abstract

The invention relates to new spothilone derivatives of the general formula (I), in which the substituents Y, Z, R^{1a}, R^{1b}, R^{1c}, R^{1d}, D-E, R², R³, R⁴, R⁵ and X have the meanings assigned to them in the description. The new compounds interact with tubulin by stabilizing formed microtubuli. They are capable of influencing cell division in a phase-specific manner and are suitable for the treatment of malignant tumours, such as ovarian, gastric, colon, breast, lung, head and neck carcinoma, adenocarcinoma, malignant melanoma, and acute lymphocytic and myelocytic leukaemia. They are also suited for anti-angiogenesis therapy and for the treatment of chronic inflammatory diseases (psoriasis, arthritis). To prevent uncontrolled cell growth on, and for better tolerability of, medical implants, the derivatives can be introduced into or applied to polymeric materials. The compounds provided for in the invention can be used alone or, to achieve additive or synergistic effects, in combination with other principles and substance categories used in tumour therapy.

NEW EPOTHILONE DERIVATIVES, METHOD FOR PRODUCING SAME AND THEIR PHARMACEUTICAL USE

Höfle et al. described the cytotoxic effect of the natural substance epothilone A (R = hydrogen) and epothilone B (R = methyl)



epothilone A (R = H), epothilone B (R = CH₃)

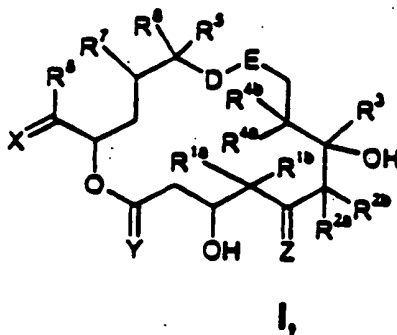
for example, in *Angew. Chem.* 1996, 108 1671-1673. Because of the in-vitro selectivity to breast and intestinal cell lines and the clearly higher activity in comparison to taxol against P-glycoprotein-forming multiresistant tumor lines, as well as because of the improved physical properties in comparison to taxol, for example, a solubility in water higher by a factor of 30, these new structural classes are of special interest for the development of a drug for the therapy of malignant tumors.

Natural substances are not sufficiently stable either chemically or metabolically for drug development. In order to eliminate these disadvantages, it is necessary to make modifications in the natural substance. Such modifications can only be achieved by total synthesis and require synthesis strategies which permit a broad modification of the natural substance. The goal of the structural changes is also to increase the therapeutic spectrum. This can be done by improving the selectivity of action and/or reduction of adverse toxic side effects and/or by increasing the activity.

The total synthesis of epothilone A is described by Schinzer et al. in Chem. Eur. J. 1996, 2, No. 11, 1477-1483 and in Angew. Chem. 1997, 109, No. 5, p. 543-544). Epothilone derivatives were already described by Höfle et al., in WO 97/19086. These derivatives were prepared starting from natural epothilone A or B. Another synthesis of epothilone and epothilone derivatives was described by Nicolaou et al. in Angew. Chem. 1997, 109, No. 1/2, p. 170-172. The synthesis of epothilone A and B and of some epothilone analogs is described in Nature, Volume 387, 1997, p. 268-272, the synthesis of epothilone A and its derivatives in J. Am. Chem. Soc., Volume 119, No. 34, 1997, p. 7960-7973 as well as the synthesis of epothilone A and B and of some epothilone analogs is described in J. Am. Chem. Soc., Volume 119, No. 34, 1997, p. 7974-7991, also by Nicolaou et al. Again, Nicolaou et al. describe in Angew. Chem. 1997, 109, No. 19, p. 2181-2187 the preparation of epothilone A analogs with combinatorial solid-phase synthesis. Some epothilone B analogs are also described there.

The task of the present invention is to make available new epothilone derivatives which are sufficiently stable both chemically and metabolically for drug development and which are superior to the natural derivatives with regard to the therapeutic spectrum, selectivity of action and/or adverse toxic side effects and/or their activity.

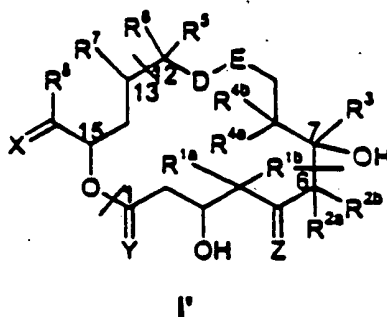
The present invention describes the new epothilone derivatives having general formula I,



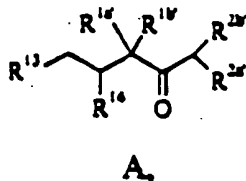
where

- R^{1a}, R^{1b} are the same or different and stand for hydrogen, C_1-C_{10} alkyl, aryl, C_7-C_{20} aralkyl, or together for a $-(CH_2)_m$ group with $m = 2, 3, 4$ or 5 ,
- R^{2a}, R^{2b} are the same or different and stand for hydrogen, C_1-C_{10} alkyl, aryl, C_7-C_{20} aralkyl or together for a $-(CH_2)_n$ group with $n = 2, 3, 4$ or 5 , where, in case
- D-E- stand for $-CH_2-CH_2-$ or Y stands for an oxygen atom, R^{2a}/R^{2b} cannot be hydrogen/methyl,
- R^3 stands for hydrogen, C_1-C_{10} alkyl, aryl, C_7-C_{20} aralkyl,
- R^{4a}, R^{4b} can be the same or different and stand for hydrogen, C_1-C_{10} alkyl, aryl, C_7-C_{20} aralkyl or together for a $-(CH_2)_p$ group with $p = 2, 3, 4$ or 5 ,
- D-E stands a group H_2C-CH_2 , $HC\equiv CH$, $C\equiv C$, $HC-O-CH$, $\begin{array}{c} HO & OH \\ | & | \\ C & -C \\ | & | \\ H & H \end{array}$, $\begin{array}{c} HO & H \\ | & | \\ C & -C \\ | & | \\ H & H \end{array}$
- R^5 stands for hydrogen, C_1-C_{10} alkyl, aryl, C_7-C_{20} aralkyl,
- R^6, R^7 each stand for a hydrogen atom, and together for an additional bond or an oxygen atom,
- R^8 stands for hydrogen, C_1-C_{20} alkyl, aryl, C_7-C_{20} aralkyl, all of which may be substituted,
- X stands for an oxygen atom, two alkoxy groups OR^{23} , a C_2-C_{10} alkylene- α,ω -dioxo group, which may be straight-chain or branched, H/OR^9 or a $CR^{10}R^{11}$ group,
- where
- R^{23} stands for a C_1-C_{20} alkyl group,
- R^9 stands for hydrogen or a protective group PG^1 ,
- R^{10}, R^{11} are the same or different and stand for hydrogen, a C_1-C_{20} alkyl, aryl, C_7-C_{20} aralkyl group or
- R^{10}, R^{11} together with the methylene carbon atom stand for a 5- to 7-membered carbocyclic ring,
- Y stands for an oxygen atom or two hydrogen atoms,
- Z stands for an oxygen atom or H/OR^{12} ,
- where
- R^{12} is hydrogen or a protective group PG^2 .

The preparation of the new epothilone derivatives is based on linking three partial fragments A, B and C. The interfaces are as shown in general formula I'.



A stands for a C₁-C₆ fragment (epothilone numbering) of the general formula

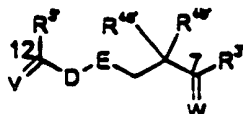


where

- R^{1a}, R^{1b}, R^{2a}, R^{2b} have the meaning already given for R^{1a}, R^{1b}, R^{2a} and R^{2b}, and
 R¹³ stands for CH₂OR^{13a}, CH₂-Hal, CHO, CO₂R^{13b}, COHal,
 R¹⁴ stands for hydrogen, OR^{14a}, Hal, OSO₂R^{14b},
 R^{13a}, R^{14a} stand for hydrogen, SO₂ alkyl, SO₂ aryl, SO₂ aralkyl or together for a (CH₂)_q group or together for a CR^{15a}R^{15b} group,
 R^{13b}, R^{14b} stand for hydrogen, C₁-C₂₀ alkyl, aryl, C₇-C₂₀ aralkyl,
 R^{15a}, R^{15b} are the same or different and stand for hydrogen, C₁-C₁₀ alkyl, aryl, C₇-C₂₀ aralkyl or together for a -(CH₂)_q group,
 Hal stands for halogen,
 o is 2 to 4,
 q is 3 to 6,
 including all stereoisomers as well as their mixtures
 as well as the

free hydroxyl groups in R^{13} and R^{14} are etherified or esterified, the free carbonyl groups in A and R^{13} are ketalized, converted into an enol ether or reduced, as well as the free acid groups in A can be converted into their salts with bases.

B stands for a C7-C12 fragment (epothilone numbering) having the general formula



B

where

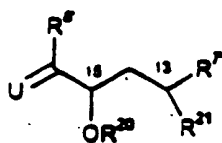
$R^{3'}$, $R^{4a'}$, $R^{4b'}$ and $R^{5'}$ have the meanings already given for R^3 , R^{4a} , R^{4b} and R^5 , and

V stands for an oxygen atom, two alkoxy groups OR^{17} , a C_2 - C_{10} alkylene- α,ω -dioxy group, which can be straight-chain or branched, or for H/OR^{16} ,

W stands for an oxygen atom, two alkoxy groups OR^{19} , a C_2 - C_{10} alkylene- α,ω -dioxy group, which can be straight-chain or branched or for H/OR^{18} , where

R^{16} , R^{18} independently of one another stand for hydrogen or a protective group PG^1 and R^{17} , R^{19} stand for C_1 - C_{20} alkyl, independently of one another.

C stands for the C13-C16 fragment (epothilone numbering) of the general formula



C

where

R^8 has the meaning already given for R^8 in general formula I and

$R^{7'}$ stands for a hydrogen atom,

R^{20} stands for a hydrogen atom or a protective group PG^2 ,

- R²¹** stands for a hydroxyl group, halogen, a protected hydroxyl group OPG³, a phosphonium halide group PPh₃⁺Hal⁻ (Ph = phenyl; Hal = F, Cl, Br, I), a phosphonate group P(O)(OO)₂ (Q = C₁-C₁₀ alkyl or phenyl) or a phosphine oxide group P(O)Ph₂ (Ph = phenyl),
- U** stands for an oxygen, two alkoxy groups OR²³, a C₂-C₁₀ alkylene- α,ω -dioxo group, which can be straight-chain or branched, H/OR⁹ or for a group CR¹⁰R¹¹,
- where
- R²³** stands for a C₁-C₂₀ alkyl group,
- R⁹** stands for hydrogen or a protective group PG³,
- R¹⁰, R¹¹** can be the same or different and stand for hydrogen, a C₁-C₂₀ alkyl, aryl, C₇-C₂₀ aralkyl group or
- R¹⁰, R¹¹** together with the methylene carbon atom stand for a 5- to 7-membered carbocyclic ring.

As alkyl groups R^{1a}, R^{1b}, R^{2a}, R^{2b}, R³, R⁴, R⁵, R⁶, R⁹, R¹⁰, R¹¹, R¹², R^{13b}, R^{14b}, R^{15a}, R^{15b}, R¹⁷ and R²³ straight- or branched-chain alkyl groups with 1-20 carbon atoms come into consideration, for example, methyl, ethyl, propyl, isopropyl, butyl, isobutyl, tert.-butyl, pentyl, isopentyl, neopentyl, heptyl, hexyl, decyl.

The alkyl groups R^{1a}, R^{1b}, R^{2a}, R^{2b}, R³, R⁴, R⁵, R⁶, R⁹, R¹⁰, R¹¹, R¹², R^{13b}, R^{14b}, R^{15a}, R^{15b}, R¹⁷ and R²³ can be perfluorinated or substituted by 1-5 halogen atoms, hydroxyl group, C₁-C₄ alkoxy groups, C₆-C₁₂ aryl groups (which may be substituted by 1-3 halogen atoms).

As the aryl group R^{1a}, R^{1b}, R^{2a}, R^{2b}, R³, R⁴, R⁵, R⁶, R⁹, R¹⁰, R¹¹, R¹², R^{13b}, R^{14b}, R^{15a} and R^{15b}, substituted and unsubstituted carbocyclic or heterocyclic groups with one or more heteroatoms come into consideration, for example, phenyl, naphthyl, furyl, thienyl, pyridyl, pyrazolyl, pyrimidinyl, oxazolyl, pyridazinyl, pyrazinyl, quinolyl, thiazolyl, which may be mono- or polysubstituted by halogen, OH, O-alkyl, CO₂H, CO₂ alkyl, -NH₂, -NO₂, -N₃, -CN, C₁-C₂₀ alkyl, C₁-C₂₀ acyl, C₁-C₂₀ acyloxy groups. The heteroatoms in the heteroaryl groups can be oxidized, thus, for example, the thiazole ring can be present in the form of the N-oxide.

The aralkyl groups in R^{1a} , R^{1b} , R^{2a} , R^{2b} , R^3 , R^4 , R^5 , R^8 , R^9 , R^{10} , R^{11} , R^{12} , R^{13a} , R^{14a} , R^{15a} and R^{15b} , may contain up to 14 C atoms in the ring, preferably up to 6 to 10 and 1 to 8 atoms, preferably 1 to 4 atoms in the alkyl chain. As aralkyl groups, for example, benzyl, phenylethyl, naphthylmethyl, naphthylethyl, furylmethyl, thienylethyl, pyridylpropyl come into consideration. The rings may be monosubstituted or polysubstituted by halogen, OH, O-alkyl, CO_2H , CO_2 alkyl, $-NO_2$, $-N_3$, $-CN$, C_1-C_{20} alkyl, C_1-C_{20} acyl, C_1-C_{20} acyloxy groups. The alkoxy groups contained in X in general formula I, should contain 1 to 20 carbon atoms, where methoxy, ethoxy, propoxy, isopropoxy and t-butyloxy groups are preferred.

As a representative for the protective groups PG, alkyl- and/or aryl-substituted silyl, C_1-C_{20} alkyl, C_4-C_7 cycloalkyl, which may contain an oxygen atom in the ring additionally, aryl, C_1-C_{20} aralkyl, C_1-C_{20} acyl as well as aroyl can be named.

As alkyl, silyl and acyl groups for the protective groups PG, the groups known to the expert in the field come into consideration. Alkyl and silyl groups which can be easily cleaved off from the corresponding alkyl and silyl ethers, for example, methoxymethyl, methoxyethyl, ethoxyethyl, tetrahydropyranyl, tetrahydrofuranyl, trimethylsilyl, triethylsilyl, tert.-butyl-dimethylsilyl, tert.-butyldiphenylsilyl, tribenzylsilyl, triisopropylsilyl, benzyl, para-nitrobenzyl, para-methoxybenzyl as well as alkylsulfonyl and arylsulfonyl groups are preferred. As acyl groups, for example, formyl, acetyl, propionyl, isopropionyl, pivalyl, butyryl or benzoyl, which may be substituted with amino- and/or hydroxyl groups come into consideration.

The acyl groups PG^1 or PG^2 in R^9 and R^{12} may contain 1 to 20 carbon atoms, but formyl, acetyl, propionyl, isopropionyl and pivalyl groups are preferred.

The index m in the alkylene group, which is formed from R^{1a} and R^{1b} , preferably stands for 2, 3 or 4.

The C_2-C_{10} alkylene- α,ω -dioxy group, which can be used possibly for X, is preferably an ethylene ketal or neopentyl ketal group.

The substituents in the compounds having general formula I can be chosen so that

Y, Z, R^{1a}, R^{1b}, R^{2a} and R^{2b} all can have the meaning given in general formula I and the rest of the molecule is identical with the naturally occurring epothilone A or B, or

R³, R^{4a}, R^{4b}, D-E, R⁵, R⁶ and R⁷ can all have the meaning given in general formula I and the rest of the molecule is identical with the naturally occurring epothilone A or B, or

R⁶, R⁷, R⁸ and X can all have the meanings given in general formula I and the rest of the molecule is identical with the naturally occurring epothilone A or B, or

Y, Z, R^{1a}, R^{1b}, R^{2a}, R^{2b}, R³, R^{4a}, R^{4b}, D-E, R⁵, R⁶ and R⁷ can all have the meanings given in general formula I and the rest of the molecule is identical with the naturally occurring epothilone A or B, or

Y, Z, R^{1a}, R^{1b}, R^{2a}, R^{2b}, R⁶, R⁷, R⁸, and X can all have the meanings given in general formula I and the rest of the molecule can be identical with the naturally occurring epothilone A or B, or

R³, R^{4a}, R^{4b}, D-E, R⁵, R⁶, R⁷, R⁸ and X can all have the meanings given in general formula I and the rest of the molecule is identical with the naturally occurring epothilone A or B.

The compounds named below are preferred according to the invention:

(4S,7R,8S,9S,13(Z),16S(E))-4,8-Dihydroxy-7-ethyl-16-(1-methyl-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-1-oxa-5,5,9,13-tetramethyl-cyclohexadec-13-ene-2,6-dione,
and

(4S,7R,8S,9S,13E,16S(E))-4,8-Dihydroxy-7-ethyl-16-(1-methyl-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-1-oxa-5,5,9,13-tetramethyl-cyclohexadec-13-ene-2,6-dione

(1S,3S(E),7S,10R,11S,12S,16R)-7,11-Dihydroxy-3-(1-methyl-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-10-ethyl-8,8,12,16-tetramethyl-4,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecane-5,9-dione
and

(1R,3S(E),7S,10R,11S,12S,16S)-7,11-Dihydroxy-3-(1-methyl-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-10-ethyl-8,8,12,16-tetramethyl-4,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecane-5,9-dione

(1S,3S(E),7S,10R,11S,12S,16S)-7,11-Dihydroxy-3-(1-methyl-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-10-ethyl-8,8,12,16-tetramethyl-4,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecane-5,9-dione
and

(1R,3S(E),7S,10R,11S,12S,16R)-7,11-Dihydroxy-3-(1-methyl-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-10-ethyl-8,8,12,16-tetramethyl-4,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecane-5,9-dione

(4S,7S,8R,9S,13Z,16S(E))-4,8-Dihydroxy-7-ethyl-16-(1-methyl-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-1-oxa-5,5,9,13-tetramethyl-cyclohexadec-13-ene-2,6-dione
and

(4S,7S,8R,9S,13E,16S(E))-4,8-Dihydroxy-7-ethyl-16-(1-methyl-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-1-oxa-5,5,9,13-tetramethyl-cyclohexadec-13-ene-2,6-dione

(1S,3S(E),7S,10S,11R,12S,16R)-7,11-Dihydroxy-3-(1-methyl-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-10-ethyl-8,8,12,16-tetramethyl-4,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecane-5,9-dione
and

(1R,3S(E),7S,10S,11R,12S,16S)-7,11-Dihydroxy-3-(1-methyl-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-10-ethyl-8,8,12,16-tetramethyl-4,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecane-5,9-dione.

(1S,3S(E),7S,10S,11R,12S,16R)-7,11-Dihydroxy-3-(1-methyl-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-10-ethyl-8,8,12,16-tetramethyl-4,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecane-5,9-dione
and

(1R,3S(E),7S,10S,11R,12S,16S)-7,11-Dihydroxy-3-(1-methyl-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-10-ethyl-8,8,12,16-tetramethyl-4,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecane-5,9-dione

(4S,7R,8S,9S,13(Z),16S(E))-4,8-Dihydroxy-5,5,7,9,13-pentamethyl-16-((3-pyridyl)ethenyl)-1-oxa-cyclohexadec-13-ene-2,6-dione
and

(4S,7R,8S,9S,13E,16S(E))-4,8-Dihydroxy-5,5,7,9,13-pentamethyl-16-((3-pyridyl)ethenyl)-1-oxa-cyclohexadec-13-ene-2,6-dione

(1S,3S(E),7S,10R,11S,12S,16R)-7,11-Dihydroxy-8,8,10,12,16-pentamethyl-3-((3-pyridyl)-ethenyl)-4,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecane-5,9-dione
and

(1S,3S(E),7S,10R,11S,12S,16S)-7,11-Dihydroxy-8,8,10,12,16-pentamethyl-3-((3-pyridyl)-ethenyl)-4,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecane-5,9-dione

(4S,7R,8S,9S,13(Z),16S(E))-4,8-Dihydroxy-5,5,7,9,13-pentamethyl-16-((4-pyridyl)ethenyl)-1-oxa-cyclohexadec-13-ene-2,6-dione
and

(4S,7R,8S,9S,13E,16S(E))-4,8-Dihydroxy-5,5,7,9,13-pentamethyl-16-((4-pyridyl)ethenyl)-1-oxa-cyclohexadec-13-ene-2,6-dione

(1S,3S(E),7S,10R,11S,12S,16R)-7,11-Dihydroxy-8,8,10,12,16-pentamethyl-3-((4-pyridyl)-ethenyl)-4,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecane-5,9-dione
and

(1S,3S(E),7S,10R,11S,12S,16S)-7,11-Dihydroxy-8,8,10,12,16-pentamethyl-3-((4-pyridyl)-ethenyl)-4,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecane-5,9-dione

(4S,7R,8S,9S,13(E or Z),16S(E))-4,8-Dihydroxy-16-(1-methyl-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-1-oxa-7-phenyl-5,5,9,13-tetramethyl-cyclohexadec-13-ene-2,6-dione

(1(S or R),3S(E),7S,10R,11S,12S,16R)-7,11-Dihydroxy-3-(1-methyl-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-10-phenyl-8,8,12,16-tetramethyl-4,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecane-5,9-dione

(1(R or S),3S(E),7S,10R,11S,12S,16S)-7,11-Dihydroxy-3-(1-methyl-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-10-phenyl-8,8,12,16-tetramethyl-4,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecane-5,9-dione

(4S,7R,8S,9S,13(E or Z),16S(E))-7-Benzyl-4,8-Dihydroxy-16-(1-methyl-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-1-oxa-5,5,9,13-tetramethyl-cyclohexadec-13-ene-2,6-dione

(1(S or R),3S(E),7S,10R,11S,12S,16R)-10-Benzyl-7,11-dihydroxy-3-(1-methyl-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-8,8,12,16-tetramethyl-4,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecane-5,9-dione

(1(R or S),3S(E),7S,10R,11S,12S,16S)-10-Benzyl-7,11-dihydroxy-3-(1-methyl-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-8,8,10,12,16-tetramethyl-4,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecane-5,9-dione

(4S,7R,8S,9S,13(E or Z),16S(E))-4,8-Dihydroxy-16-(1-methyl-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-1-oxa-5,5,7,13-tetramethyl-9-trifluoromethyl-cyclohexadec-13-ene-2,6-dione

(1(S or R),3S(E),7S,10R,11S,12S,16R)-7,11-Dihydroxy-3-(1-methyl-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-8,8,10,16-tetramethyl-12-trifluoromethyl-4,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecane-5,9-dione

(1(R or S),3S(E),7S,10R,11S,12S,16S)-7,11-Dihydroxy-3-(1-methyl-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-8,8,10,16-tetramethyl-12-trifluoromethyl-4,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecane-5,9-dione

(4S,7R,8S,9S,11E/Z,13(E or Z),16S(E))-4,8-Dihydroxy-16-(1-methyl-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-1-oxa-5,5,7,9,13-pentamethyl-cyclohexadeca-11,13-diene-2,6-dione

(1(S or R),3S(E),7S,10R,11S,12S,14E/Z,16R)-7,11-Dihydroxy-3-(1-methyl-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-8,8,10,12,16-pentamethyl-4,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadec-14-ene-5,9-dione

(1(R or S),3S(E),7S,10R,11S,12S,14E/Z,16S)-7,11-Dihydroxy-3-(1-methyl-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-8,8,10,12,16-pentamethyl-4,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadec-14-ene-5,9-dione

(4S,7R,8S,9S,13(E or Z),16S(E))-4,8-Dihydroxy-16-(1-methyl-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-1-oxa-5,5,7,9,13-pentamethyl-cyclohexadec-13-ene-11-ene-2,6-dione

(1(S or R),3S(E),7S,10R,11S,12S,16R)-7,11-Dihydroxy-3-(1-methyl-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-8,8,10,12,16-pentamethyl-4,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadec-14-ene-5,9-dione

(1(R or S),3S(E),7S,10R,11S,12S,16S)-7,11-Dihydroxy-3-(1-methyl-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-8,8,10,12,16-pentamethyl-4,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadec-14-ene-5,9-dione

(4S,7R,8S,9S,13(E or Z),16S(E))-4,8-Dihydroxy-16-(1-methyl-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-1-oxa-5,5,7,9-tetramethyl-13-trifluoromethyl-cyclohexadec-13-ene-2,6-dione

(1(S or R),3S(E),7S,10R,11S,12S,16R)-7,11-Dihydroxy-3-(1-methyl-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-8,8,10,12-tetramethyl-16-trifluoromethyl-4,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadeca-5,9-dione

(1(R or S),3S(E),7S,10R,11S,12S,16S)-7,11-Dihydroxy-3-(1-methyl-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-8,8,10,12-tetramethyl-16-trifluoromethyl-4,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadeca-5,9-dione

(4S,7R,8S,9S,13(E or Z),16S(E))-4,8-Dihydroxy-16-(1-methyl-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-1-oxa-13-pentafluoroethyl-5,5,7,9-tetramethyl-cyclohexadec-13-ene-2,6-dione

(1(S or R),3S(E),7S,10R,11S,12S,16R)-7,11-Dihydroxy-3-(1-methyl-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-16-pentafluoroethyl-8,8,10,12-tetramethyl-4,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadeca-5,9-dione

(1(R or S),3S(E),7S,10R,11S,12S,16S)-7,11-Dihydroxy-3-(1-methyl-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-16-pentafluoroethyl-8,8,10,12-tetramethyl-4,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadeca-5,9-dione

(4S,7R,8S,9S,13(E or Z),16S(E))-4,8-Dihydroxy-16-(1-methyl-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-1-oxa-5,5-(1,3-trimethylene)-7,9,13-trimethyl-cyclohexadec-13-ene-2,6-dione

(1(S or R),3S(E),7S,10R,11S,12S,16R)-7,11-Dihydroxy-3-(1-methyl-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-8,8-(1,3-trimethylene)-10,12,16-trimethyl-4,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadeca-5,9-dione

(1(R or S),3S(E),7S,10R,11S,12S,16S)-7,11-Dihydroxy-3-(1-methyl-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-8,8-(1,3-trimethylene)-10,12,16-trimethyl-4,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadeca-5,9-dione

(4S,7R,8S,9S,11E/Z,13(E or Z),16S(E))-4,8-Dihydroxy-13-ethyl-16-(1-methyl-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-1-oxa-5,5,7,9-tetramethyl-cyclohexadeca-11,13-diene-2,6-dione

(1(S or R),3S(E),7S,10R,11S,12S,14E/Z,16R)-7,11-Dihydroxy-16-ethyl-3-(1-methyl-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-8,8,10,12-tetramethyl-4,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadec-14-ene-5,9-dione

(1(R or S),3S(E),7S,10R,11S,12S,14E/Z,16S)-7,11-Dihydroxy-16-ethyl-3-(1-methyl-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-8,8,10,12-tetramethyl-4,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadec-14-ene-5,9-dione

(4S,7R,8S,9S,11E/Z,13(E or Z),16S(E))-4,8-Dihydroxy-16-(1-methyl-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-1-oxa-13-propyl-5,5,7,9-tetramethyl-cyclohexadeca-11,13-diene-2,6-dione

(1(S or R),3S(E),7S,10R,11S,12S,14E/Z,16R)-7,11-Dihydroxy-3-(1-methyl-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-16-propyl-8,8,10,12-tetramethyl-4,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadec-14-ene-5,9-dione

(1(R or S),3S(E),7S,10R,11S,12S,14E/Z,16S)-7,11-Dihydroxy-3-(1-methyl-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-16-propyl-8,8,10,12-tetramethyl-4,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadec-14-ene-5,9-dione

(4S,7R,8S,9S,13(E or Z),16S(E))-4,8-Dihydroxy-16-(1-methyl-2-(2-pyridyl)ethenyl)-1-oxa-5,5,7,9,13-pentamethyl-cyclohexadec-13-ene-2,6-dione

(1(S or R),3S(E),7S,10R,11S,12S,16R)-7,11-Dihydroxy-3-(1-methyl-2-(2-pyridyl)ethenyl)-8,8,10,12,16-pentamethyl-4,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecane-5,9-dione

(1(R or S),3S(E),7S,10R,11S,12S,16S)-7,11-Dihydroxy-3-(1-methyl-2-(2-pyridyl)ethenyl)-8,8,10,12,16-pentamethyl-4,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecane-5,9-dione

(4S,7R,8S,9S,13(E or Z),16S(E))-4,8-Dihydroxy-16-(1-methyl-2-(4-pyridyl)ethenyl)-1-oxa-5,5,7,9,13-pentamethyl-cyclohexadec-13-ene-2,6-dione

(1(S or R),3S(E),7S,10R,11S,12S,16R)-7,11-Dihydroxy-3-(1-methyl-2-(4-pyridyl)ethenyl)-8,8,10,12,16-pentamethyl-4,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecane-5,9-dione

(1(R or S),3S(E),7S,10R,11S,12S,16S)-7,11-Dihydroxy-3-(1-methyl-2-(4-pyridyl)ethenyl)-8,8,10,12,16-pentamethyl-4,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecane-5,9-dione

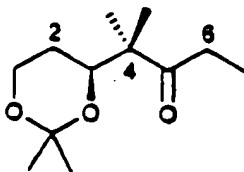
(4S,7R,8S,9S,13(E or Z),16S(E))-4,8-Dihydroxy-16-(1-methyl-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-5,5,7,9,13-pentamethyl-cyclohexadec-13-en-6-one

(1(S or R),3S(E),7S,10R,11S,12S,16R)-7,11-Dihydroxy-3-(1-methyl-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-8,8,10,12,16-pentamethyl-4,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadec[sic]-9-one

(1(R or S),3S(E),7S,10R,11S,12S,16S)-7,11-Dihydroxy-3-(1-methyl-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-8,8,10,12,16-pentamethyl-4,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadec[sic]-9-one

Preparation of partial fragments A:

It is known that the compound having the following formula

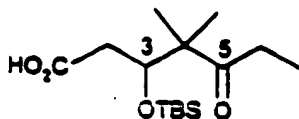


can be used for the synthesis of the C1-C6 fragment (epothilone numbering) of epothilone A (Schinzer et al., Chem. Eur. J. 1996, 2, No. 11, 1477-1482; Schinzer et al., Angew. Chem. 1997, 109, No. 5, p. 543-544).

This synthesis has the disadvantage that the total yield is very low with 10.5%, the necessary introduction of the chirality on the C-atom 3 requires the synthesis of an expensive, chemically unstable chiral auxiliary which must be used in equimolar amounts and cannot be recovered and thus the achieved optical induction is incomplete, namely approximately 80% ee.

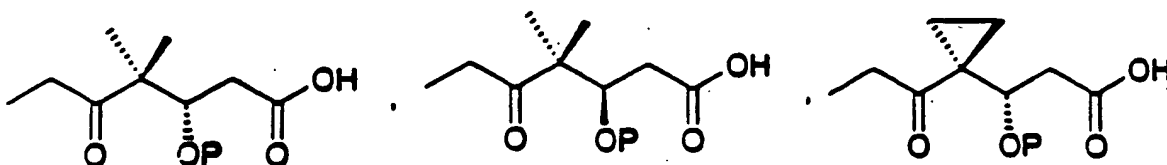
However, for a synthesis that can be utilized industrially, high yields and high optical purity are necessary.

In Angew. Chem. 1997, 109, No. 1/2, p. 170-172, a synthesis is described by Nicolaou et al., for a (C1-C6) unit with a carboxyl group at C-1, and which can be used for the synthesis of epothilone or epothilone derivatives,



(TBS = *tert*.-butyldimethylsilyl). The stereochemistry at C3 is controlled by the reaction with the Brown reagent allylisopinocampheylborane (+)-Ipc₂B(allyl), which must be used in equimolar amounts in the reaction and cannot be recovered.

Similarly, the use of this unit for the synthesis of epothilone A and B and for some epothilone analogs was described by Nicolaou et al., in Nature, Volume 387, 1997, p. 268-272, in J. Am. Chem. Soc., Volume 119, No. 34, 1997, p. 7960-7973 for the synthesis of epothilone A and its derivatives, as well as in J. Am. Chem. Soc., Volume 119, No. 34, 1997, p. 7974-7991 for the synthesis of epothilone A and B and of some epothilone analogs. Similarly, Nicolaou et al. described in Angew. Chem. 1997, 109, No. 19, p. 2181-2187 the preparation of epothilone A analogs with combinatorial solid-state synthesis. This source also shows epothilone B analogs. The following compounds are used as C1-C6 building blocks:



P = TBS

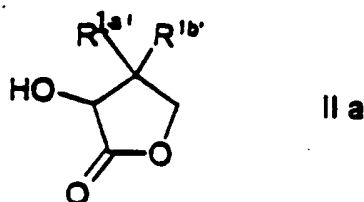
For industrially useful synthesis, it is advantageous when the synthesis can be carried out without expensive chiral auxiliaries.

Therefore, the task was to find a suitable synthesis which gives high yields, which provides the desired product in high optical purity and which can be achieved without the use of expensive chiral auxiliaries.

In addition, the new synthesis should permit a broad variation of substituents in this unit and thus also in the epothilone derivatives to be produced from it.

The partial fragments (synthesis building blocks) of general formula A can be prepared easily as starting material from

a) a pantolactone having general formula IIa

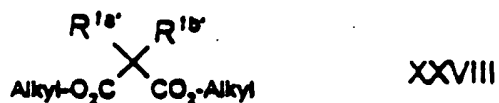


where

$R^{1a'}$, $R^{1b'}$ each stand for a methyl group

or

b) for a malonic acid dialkyl ester having general formula XXVIII



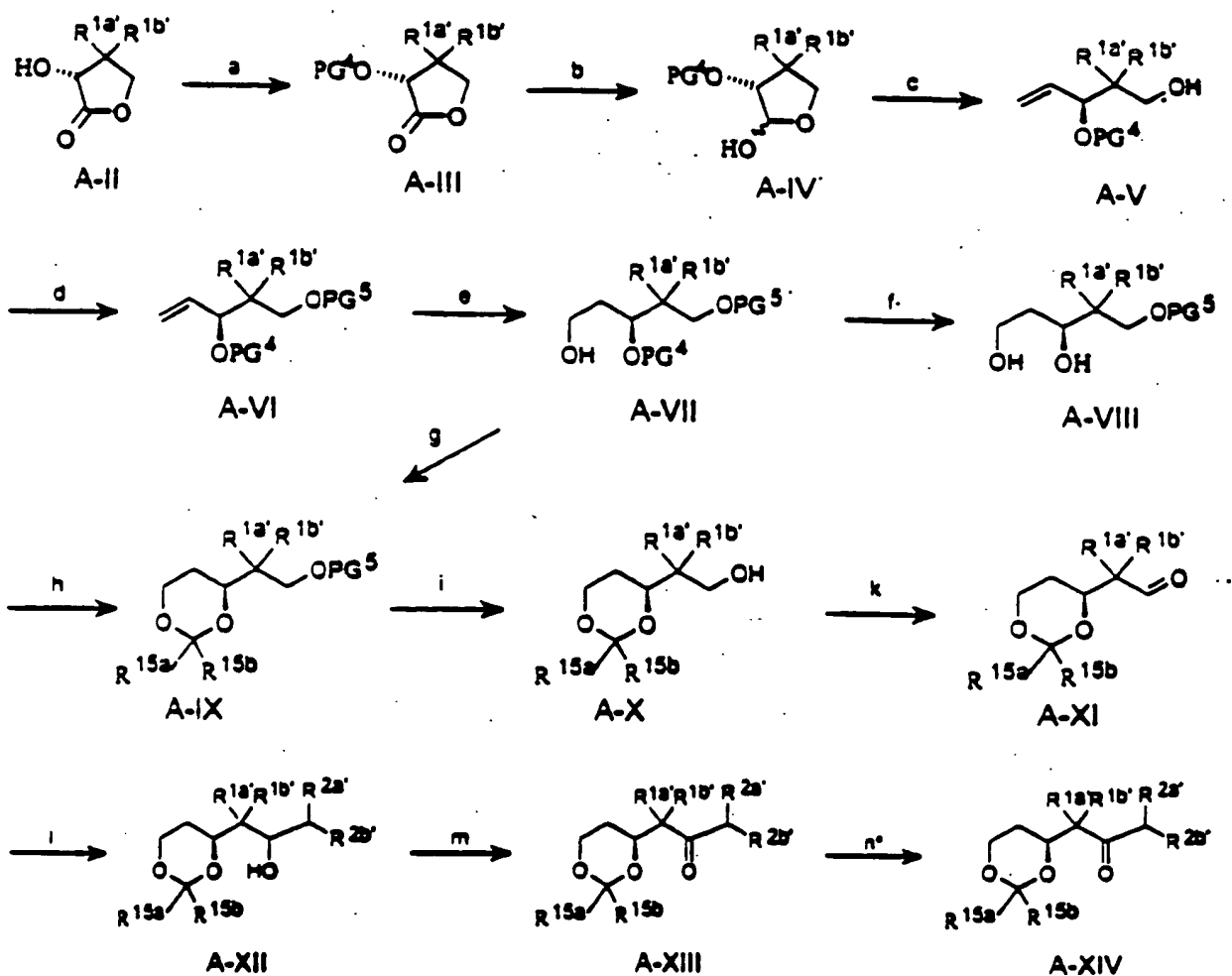
where

$R^{1a'}$ and $R^{1b'}$ have the meaning given in general formula A and the alkyl groups stand for a C_1 - C_{20} alkyl, C_3 - C_{10} cycloalkyl or C_4 - C_{20} alkylcycloalkyl, independently of one another.

The partial fragments A, in which $R^{1a'} = R^{1b'} = \text{methyl}$, can be prepared from inexpensive pantolactone efficiently, with an optical purity of $> 98\% \text{ ee}$.

The synthesis is described in the following Scheme 1 using the example of D-(-)-pantolactone. Starting from L-(+)-pantolactone, one obtains the corresponding enantiomeric compounds A-II to A-XIV, ent-A-II to ent-A-XIV and from the racemic DL-pantolactone, the corresponding racemic compounds rac-A-II to rac-A-XIV:

Scheme 1



*: only, in case $R^{2a'}$ or $R^{2b'}$ is equal to hydrogen in A-XIII

Step a (A-II \rightarrow A-III):

The free hydroxyl group of pantolactone (A-II) is protected according to methods known to the expert in the field. As protective group PG⁴, the protective groups known to the expert in the field come into consideration, for example, methoxymethyl-, methoxyethyl-, ethoxyethyl-, tetrahydropyranyl-, tetrahydrofuranyl-, trimethylsilyl-, triethylsilyl-, tert.-butyldimethylsilyl-, tert.-butyldiphenylsilyl-, tribenzylsilyl-, triisopropylsilyl-, benzyl, para-nitrobenzyl-, para-methoxybenzyl-, formyl-, acetyl-, propionyl-, isopropionyl-, pivalyl-, butyryl- or benzoyl group.

A survey can be found, for example, in "Protective Groups in Organic Synthesis", Theodora W. Green, John Wiley and Sons).

Those protective groups are preferred which can be cleaved under acidic reaction conditions, for example, the methoxymethyl-, tetrahydropyranyl-, tetrahydrofuranyl-, trimethylsilyl group.

The tetrahydropyranyl group is especially preferred.

Step b (A-III \rightarrow A-IV):

The protected lactone A-III is reduced to the lactol A-IV. Aluminum hydrides, modified in their reactivity, are suitable as reducing agent, for example, diisobutylaluminum hydride. The reaction is carried out in an inert solvent, such as toluene, preferably at low temperatures.

Step c (A-IV \rightarrow A-V):

The lactol A-IV is opened to the hydroxyolefin A-V by adding a C-atom. The methods known to the expert in the field are suitable for doing this, for example, the olefination according to Tebbe, the Wittig- or Wittig/Horner reaction, the addition of an organometallic compound while cleaving off water. The Wittig reaction using methyltriarylphosphonium halides is preferred, for example, methyltriphenylphosphonium bromide with strong bases, such as n-butyllithium, potassium-tert.-butanolate, sodium ethanolate, sodium hexamethyldisilazane; n-butyllithium is preferred as base.

Step d (A-V → A-VI):

The free hydroxyl group in A-V is protected according to methods known to the expert. The protective groups known to the expert come into consideration as protective group PG⁴, as they were already named before for PG⁴ in Step a (A-II, A-III).

Those protective groups are preferred which can be cleaved under reaction of fluoride, for example, the trimethylsilyl, tert.-butyldimethylsilyl, tert.-butyldiphenylsilyl, tribenzylsilyl-, triisopropylsilyl group.

The tert.-butyldimethylsilyl, triisopropylsilyl- and tert.-butyldiphenylsilyl groups are especially preferred.

Step e (A-VI → A-VII):

In A-VI, water is added to the double bond according to the anti-Markovnikov reaction. For this purpose, the methods known to the expert are suitable, for example, the reaction with boranes, their subsequent oxidation to the corresponding boric acid esters and their saponification. For example, the borane tetrahydrofuran complex, the borane dimethylsulfide complex, 9-borabicyclo[3.3.1]nonane are preferred as boranes in an inert solvent, for example, tetrahydrofuran or diethyl ether. As oxidizing agent, preferably hydrogen peroxide is used and sodium hydroxide is preferably used for the saponification of the boric acid ester, preferably an alkali hydroxide, such as sodium hydroxide.

Step f (A-VI → A-VII):

The protective group PG⁴ introduced in Step a) is now cleaved off, according to methods known to the expert. If this is an acidic cleavable protective group, then dilute mineral acids in aqueous-alcoholic solutions, the use of catalytic amounts of acids, for example, para-toluenesulfonic acid, para-toluenesulfonic acid pyridinium salt, camphorsulfonic acid in alcoholic solutions, preferably, in ethanol or isopropanol, are suitable.

Step g (A-VII → A-IX):

A common protection of both alcohol functions of the mono-protected 1,3-diol in A-VII is possible under acid catalysis, by direct ketalization with a carbonyl compound having the general formula $R^{15a}-CO-R^{15b}$, or by transketalization with a ketal having the general formulas, $R^{15a}-C(OC_2H_5)_2-R^{15b}$, $R^{15a}-C(OC_2H_5)_2-R^{15b}$, $R^{15a}-C(OCH_2C(CH_3)_2CH_2O)-R^{15b}$, where R^{15a} and R^{15b} have the meanings given above. As acids, the acids already mentioned in Step

f) are suitable and para-toluenesulfonic acid, optionally with the addition of copper(II) or cobalt(II) salts, for example, copper(II) sulfate, is preferred.

Step h (A-VIII \rightarrow A-IX):

A protection of both alcohol functions of the 1,3-diol in A-VIII is possible under acid catalysis by direct ketalization with a carbonyl compound having the general formula $R^{15a}\text{-CO-}R^{15b}$, or by transketalization with a ketal having the general formulas $R^{15a}\text{-C(OC}_2\text{H}_5)_2\text{-}R^{15b}$, $R^{15a}\text{-C(OC}_2\text{H}_4)_2\text{-}R^{15b}$, $R^{15a}\text{-C(OCH}_2\text{C(CH}_3)_2\text{CH}_2\text{O)-}R^{15b}$ where R^{15a} and R^{15b} have the meaning given above. Transketalization is preferred, especially with 2,2-dimethoxypropane. As acids, the acids named under Step f) are suitable, and camphorsulfonic acid is preferred.

Step i (A-IX \rightarrow A-X):

The protective group, PG^5 , introduced in Step d) is now cleaved off according to methods known to the expert. If this is a silyl ether, then reaction with fluorides, for example, with tetrabutylammonium fluoride, the hydrogen fluoride pyridine complex, potassium fluoride or the use of dilute mineral acids, the use of catalytic amounts of acids, for example, para-toluenesulfonic acid, para-toluenesulfonic acid-pyridinium salts, camphorsulfonic acid in alcoholic solutions, preferably in ethanol or isopropanol, is suitable the cleavage.

Step k (A-X \rightarrow A-XI):

The oxidation of the primary alcohol in A-X to the aldehyde is carried out according to the methods known to the expert. For example, let us mention oxidation with pyridinium chlorochromate, pyridinium dichromate, chromium trioxide-pyridine complex, the oxidation according to Swern or related methods, for example, using oxalyl chloride in dimethylsulfoxide, the use of the Dess-Martin periodinans, the use of nitrogen oxides, for example, N-methylmorpholino-N-oxide in the presence of suitable catalysts, such as tetrapropylammonium perruthenate in inert solvents should be mentioned. The oxidation according to Swern, as well as with N-methylmorpholino-N-oxide using tetrapropylammonium perruthenate are preferred.

Step l (A-XI \rightarrow A-XII):

The reaction of the aldehydes A-XI to alcohols having the formula A-XII is done with organometallic compounds having the general formula $M-CHR^{2a'}R^{2b'}$, where M stands for an alkali metal, preferably lithium, or a divalent metal MX, where X represents a halogen and the groups $R^{2a'}$ and $R^{2b'}$ have the meanings already given above. Magnesium and zinc are preferred as divalent metals and chlorine, bromine and iodine are preferred as halogen X.

Step m (A-XII \rightarrow A-XIII):

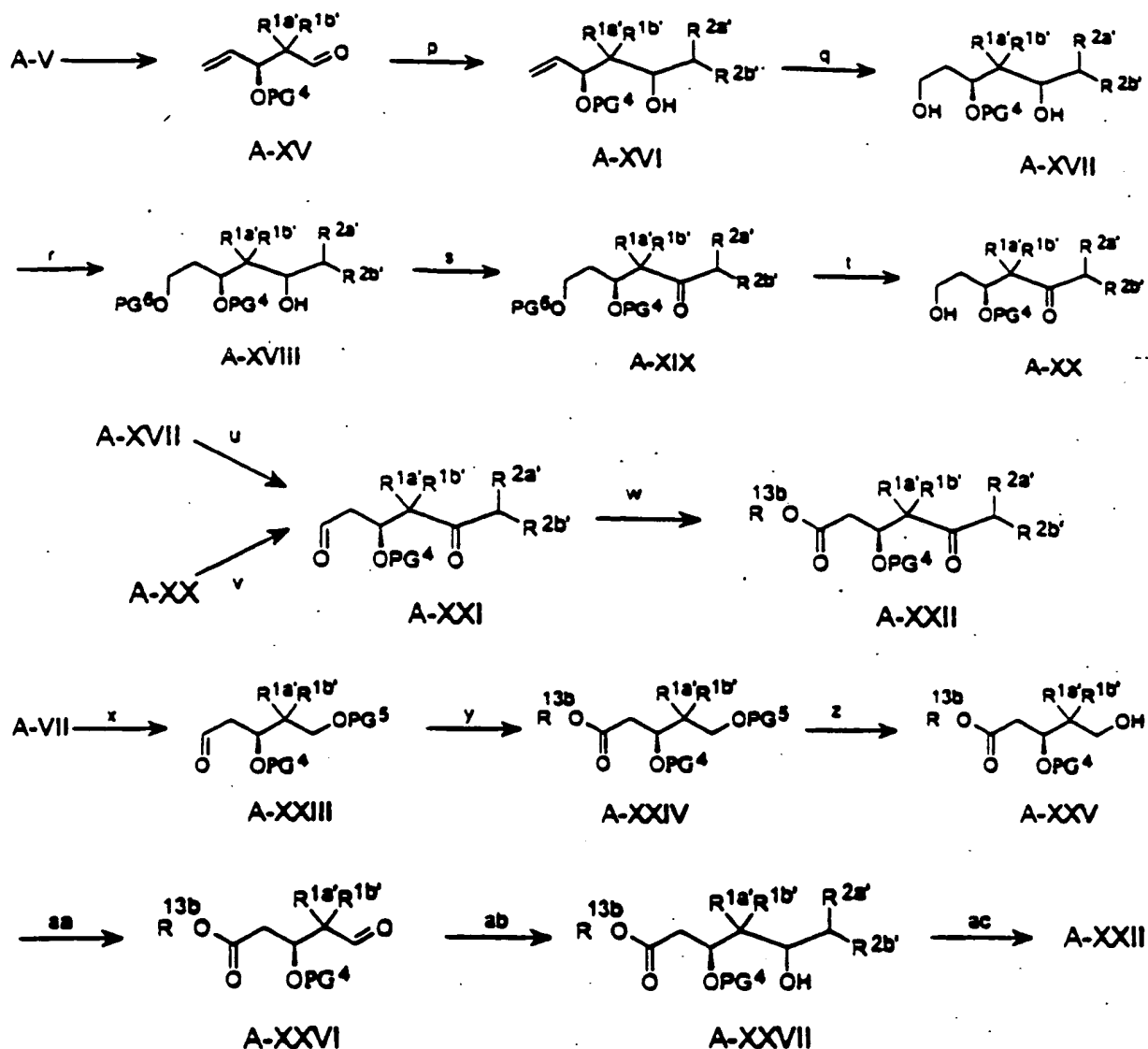
The oxidation of the secondary alcohol in A-XII to the ketone A-XIII is carried out under the conditions mentioned (in Step k). Oxidation with N-methylmorpholino-N-oxide using tetrapropylammonium perruthenate is preferred.

Step n (A-XIII \rightarrow A-XIV):

For the case where $R^{2a'}$ in A-XIII is equal to hydrogen, there is a possibility to introduce for this a second group $R^{2a'}$ under the conditions named above, with the exception of hydrogen. For this purpose, the use of strong bases, for example, lithium diisopropylamide, the ketone in A-XIII is introduced into the enolate and reacted with a compound having general formula $X-R^{2a'}$, where X represents a halogen. Chlorine, bromine and iodine is preferred as halogen X. The route described above can also be used for synthesizing the C1-C6 epothilone building blocks which contain a carboxylic acid or their ester at C-1 ($R^{13}=CO_2R^{13b}$ in A).

The synthesis of the building block A-XXII is described in the following Scheme 2 using the intermediate step A-V derived from D-(-)-pantolactone as example. Starting from L-(+)-pantolactone, one obtains the corresponding enantiomeric compounds A-V to A-XXVII, ent-A-V to ent-A-XXVII and from the racemic DL pantolactone, one obtains the corresponding racemic compounds rac-A-V to rac-A-XXVII:

Scheme 2

**Step o (A-V \rightarrow A-XV):**

The oxidation of the primary alcohol in A-V to the aldehyde A-XV is done under the conditions given in Step k). The oxidation method according to Swern is preferred.

Step p (A-XV \rightarrow A-XVI):

The reaction on the aldehyde A-XV to the alcohols having formula A-XVI is done with organometallic compounds having the general formula $M-CHR^{2a'}R^{2b'}$, where M stands for an

alkali metal, preferably lithium or a divalent metal MX, where X represents a halogen and the groups $R^{2a'}$ and $R^{2b'}$ have the meanings given above. As a divalent metal, magnesium and zinc are preferred, while chlorine, bromine and iodine are preferred as halogen X.

Step q (A-XVI \rightarrow A-XVII):

Water is added to the double bond in A-XVI according to the anti-Markovnikov reaction. For this purpose, the methods described under e) are suitable.

Step r (A-XVII \rightarrow A-XVIII):

The free hydroxyl group in A-XVII is protected according to the methods known to the expert. As the protective group PG^6 , the protective groups known to the expert are suitable, as already named before for PG^4 in Step a) (A-II \rightarrow A-III), come into consideration.

Preferred are those protective groups which can be cleaved under basic or hydrogenolytic reaction conditions, for example, benzyl, para-nitrobenzyl, acetyl, propionyl, butyryl, and benzoyl groups.

The benzoyl group is especially preferred.

Step s (A-XVIII \rightarrow A-XIX):

The oxidation of the secondary alcohol in A-XVIII to the ketone A-XIX is done according to the conditions given in Step k). Oxidation with N-methylmorpholino-N-oxide using tetrapropylammonium perruthenate is preferred.

Step t (A-XIX \rightarrow A-XX):

The protective group PG^6 in XIX is now cleaved selectively. If it is a protective group that can be cleaved with hydrogenolysis, then preferably it is hydrogenated in the presence of palladium or platinum catalysts in inert solvents, for example, ethyl acetate or ethanol. If it is a protective group that can be cleaved with a base, then preferably saponification with carbonates in alcoholic solution, for example, with potassium carbonate in methanol, saponification with aqueous solutions of alkali hydroxides, for example, lithium hydroxide or sodium hydroxide are used in organic solvents that are miscible with water, for example, methanol, ethanol, tetrahydrofuran or dioxane.

Step u (A-XVII → A-XXI):

The oxidation of the alcohols in A-XVII to the ketoaldehyde A-XXI is done under the conditions already named in Step k). Oxidation with N-methylmorpholino-N-oxide and use of tetrapropylammonium perruthenate as well as the method according to Swern are preferred.

Step v (A-XX → A-XXI):

The oxidation of the primary alcohol in A-XX to the ketoaldehyde A-XXI occurs according to the conditions named in Step k). Oxidation with N-methylmorpholino-N-oxide using tetrapropylammonium perruthenate is preferred.

Step w (A-XXI → A-XXII):

The oxidation of the aldehyde in A-XXI to the carboxylic acid A-XXII (R^{13b} = hydrogen) is done according to methods known to the expert. For example, let us mention the oxidation according to Jones, the oxidation with potassium permanganate, especially in an aqueous system of tert.-butanol and sodium dihydrogen phosphate, oxidation with sodium chlorite in aqueous tert.-butanol optionally in the presence of a chlorine-capturing agent, such as, for example, 2-methyl-2-butene.

The oxidation of the aldehyde in A-XXI to the ester A-XXII, where R^{13b} has the meanings given above and is not equal to hydrogen, can be carried out, for example, with pyridinium dichromate and the desired alcohol $HO-R^{13b}$ in an inert solvent, such as dimethylformamide.

Step x (A-VII → A-XXIII):

The oxidation of the primary alcohol in A-VII to the aldehyde A-XXIII is done under the conditions named in Step k). Oxidation with N-methylmorpholino-N-oxide using tetrapropylammonium perruthenate as well as the method according to Swern are preferred.

Step y (A-XXIII → A-XXIV):

The oxidation of the aldehyde A-XXIII to the carboxylic acid or to its ester A-XXIV is done according to the conditions already described under w).

Step z (A-XXIV → A-XXV):

The protective group PG^j introduced under Step d) is cleaved as described in Step i).

Step aa (A-XXV → A-XXVI):

The oxidation of the primary alcohol in A-XXV to the aldehyde A-XXVI is done according to the conditions given under Step k). Oxidation with N-methylmorpholino-N-oxide using tetrapropylammonium perruthenate as well as the method according to Swern are preferred.

Step ab (A-XXVI → A-XXVII):

The reaction of the aldehyde A-XXVI to alcohols having formula A-XXVII is done under the conditions named in Step l).

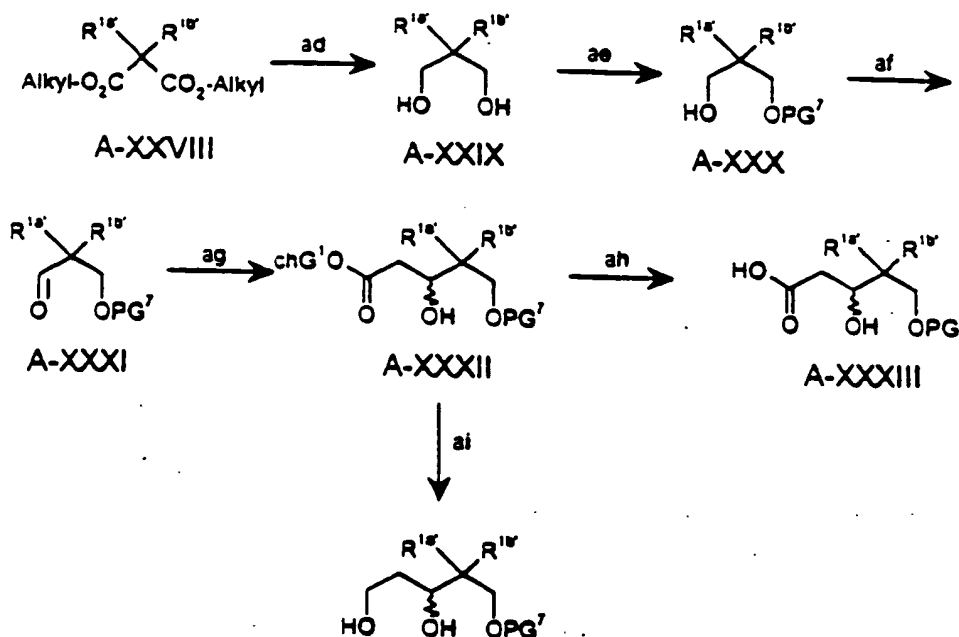
Step ac (A-XXVII → A-XXII):

The oxidation of the secondary alcohol in A-XXVII to the ketone A-XXII is done according to the conditions given in Step k). Oxidation with N-methylmorpholino-N-oxide using tetrapropylammonium perruthenate is preferred.

The compounds having formula A, in R^{1a'} and R^{1b'} can have all the meanings given in general formula A, but, furthermore, they can be prepared from inexpensive or easily accessible malonic acid dialkyl esters in an efficient manner in high optical purity.

The synthesis is described according to the following Scheme 3:

Scheme 3



A-VIII or ent-A-VIII

Step ad (A-XXVIII → A-XXIX):

Correspondingly substituted malonic acid ester derivatives A-XXVIII, which are either commercially available or can be prepared from malonic acids or their alkyl esters according to methods known to the expert, are reduced to diols A-XXIX. For this purpose, reducing agents known to the expert, such as, for example, diisobutylaluminum hydride, complex metal hydrides, such as, for example, lithiumaluminum hydrides, are suitable.

Step 2e (A-XXIX → A-XXX):

A free hydroxyl group in A-XXIX is protected selectively according to methods known to the expert. As protective group PG', protective groups known to the expert as they were already named for PG⁴ in Step a) (A-II → A-III) come into consideration.

Silicon-containing protective groups are preferred.

Step af (A-XXX → A-XXXI):

The oxidation of the remaining primary hydroxyl group in A-XXX to the aldehyde A-XXXI is done under the conditions given under Step k). Oxidation with N-methylmorpholino-N-oxide using tetrapropylammonium perruthenate, the use of pyridinium chlorochromate, pyridinium dichromate as well as the method according to Swern are preferred.

Step ag (A-XXXI → A-XXXII):

The aldehyde A-XXXI is reacted with an ester of acetic acid $\text{chG}^1\text{OC}(\text{O})\text{CH}_3$, where chG^1 is a chiral auxiliary, in the sense of an aldol reaction. The compounds $\text{chG}^1\text{OC}(\text{O})\text{CH}_3$ are used in the optically pure form in the aldol reaction. The nature of the chiral auxiliary determines if the aldol reaction will be run with high diastereoselectivity or gives a diastereomer mixture which can be separated by physical methods. A review of comparable diastereoselective aldol reactions is found in Angew. Chem. 99 (1987), 24-37. As chiral auxiliaries $\text{chG}^1\text{-OH}$, for example, optically pure 2-phenylcyclohexanol, pulegol, 2-hydroxy-1,2,2-triphenylethanol, 8-phenylmenthol are suitable.

Step ah (A-XXXII → A-XXXIII):

The diastereoisomeric pure compounds A-XXXII can then be converted into pure enantiomeric compounds of the type A-XXXIII or ent-A-XXXIII by methods known to the expert by saponification of the ester group and simultaneous liberation of the reusable chiral helping components $\text{chG}^1\text{-OH}$. Carbonates in alcoholic solution, for example, potassium carbonate in methanol, aqueous solutions of alkali hydroxides, for example, lithium hydroxide or sodium hydroxide using organic, water-miscible solvents, for example, methanol, ethanol, tetrahydrofuran or dioxane are suitable for the saponification.

Step ai (A-XXXII → A-VIII):

Alternatively to Step ah), the chiral auxiliary can also be removed reductively. In this way, the pure enantiomeric compounds of the type A-VIII or ent-A-VIII are obtained. The reduction can be carried out according to methods known to the expert. For example, diisobutylaluminum hydride and complex metal hydrides, for example, lithiumaluminum hydride come into consideration as reducing agents.

The compounds A-VIII to ent-A-VIII can be converted to the compounds of the type A-XIII or ent-A-XIII as described before. Correspondingly, compounds of the type A-XXXIII or

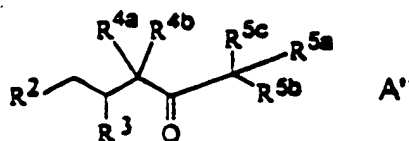
ent-A-XXXIII can be converted to compounds of the type A-XXII or ent-A-XXII by the method described above.

Alternatively to the route outlined above, the sequence can also be carried out without the use of a chiral auxiliary group chG^1 . In this way then, racemic compounds of the type rac-A-VIII or rac-A-XXXIII are obtained through the corresponding racemic precursors. These mixtures can again be separated by methods known to the expert for the resolution of racemates, for example, chromatography on chiral columns. However, the continuation of the synthesis can also be performed with the racemic mixtures.

Thus, the present invention is also concerned with a method for the preparation of compounds having general formula A, which is characterized by the fact that

- a) a pantolactone having general formula IIa or
 - b) a malonic acid dialkyl ester having general formula XXVIII
- is used as starting material.

Thus, in addition, the present invention is concerned with the new C1-C6 epothilone building blocks having general formula A'



where

- R^2 stands for $\text{CH}_2\text{OR}^{2a}$, CHO , CO_2R^{2b} , COX .
- R^{2a} , R^{2b} stands for hydrogen, C_1 - C_{20} alkyl, aryl, C_7 - C_{20} aralkyl,
- R^3 stands for hydrogen, OR^{3a} , X , $\text{OSO}_2\text{R}^{3b}$,
- R^{3a} stands for hydrogen or together with R^{2a} for a $-(\text{CH}_2)_n$ group or a $\text{CR}^{6a}\text{R}^{6b}$ group,
- R^{3b} stands for C_1 - C_4 alkyl, aryl,
- X is halogen,
- n is 2 to 4,
- R^{6a} , R^{6b} are the same or different and stand for C_1 - C_8 alkyl, C_6 - C_{10} aryl, or together for a $-(\text{CH}_2)_o$ group,
- o is 3 to 6,
- R^{6a} additionally can mean hydrogen,

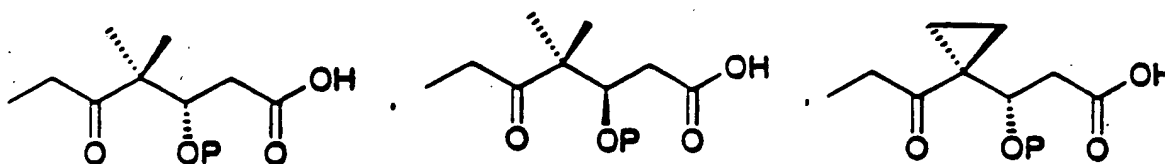
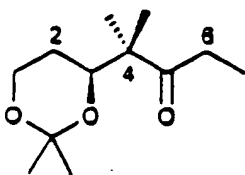
- R^{4a}, R^{4b} are the same or different and stand for hydrogen, C_1 - C_{10} alkyl, C_7 - C_{20} aralkyl, or together for a $-(CH_2)_m$ group,
- m is 2 to 5,
- R^{5a}, R^{5b} are the same or different and stand for hydrogen, C_1 - C_{10} alkyl, C_7 - C_{20} aralkyl, or together for a $-(CH_2)_p$ group,
- p is 2 to 5,
- R^{5c} is hydrogen,

including all stereoisomers as well as their mixtures

as well as

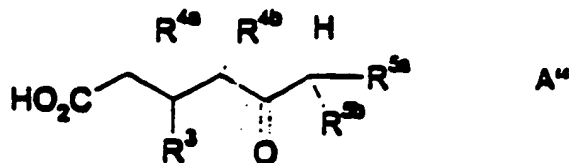
the free hydroxyl groups in R^2 and R^3 can be etherified or esterified, the free carbonyl groups in A and R^2 can be ketalized, converted into an enol ether or reduced, as well as the free acid groups in A can be converted to their salts with bases,

with the exception of the compounds



P = TBS

Furthermore, it was found that synthesis building blocks having general formula A''



where

R^3 is OR^{3a} and

R^{3a} stands for hydrogen or a protective group PG

R^{4a}, R^{4b} are the same or different and stand for hydrogen, C_1-C_{10} alkyl, C_7-C_{20} aralkyl, or together for a $-(CH_2)_m$ group,

m is 2 to 5,

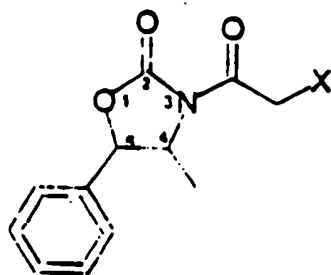
R^{5a}, R^{5b} are the same or different and stand for hydrogen, C_1-C_{10} alkyl, C_7-C_{20} aralkyl, or together for a $-(CH_2)_p$ group,

p is 2 to 5,

including all stereoisomers as well as mixtures thereof
as well as

the free carbonyl groups in I can be ketalized,

can be prepared easily by reaction of a compound having general formula II

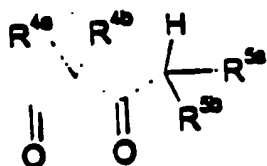


II

where

X is a chlorine or bromine atom and the 2-oxazolidinone ring has either the (4R,5S)- or (4S,5R)-conformation,

with a compound having general formula III.



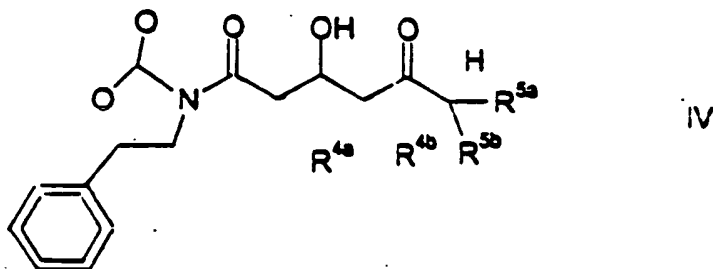
III

where

R^{4a}, R^{4b} are the same or different and stand for hydrogen, C_1-C_{10} alkyl, C_7-C_{20} aralkyl, or together for a $-(CH_2)_m$ group,

m is 2 to 5,
 R^{5a} , R^{5b} are the same or different and stand for hydrogen, C_1 - C_{10} alkyl, C_7 - C_{20} aralkyl, or together for a $-(CH_2)_p$ group,
 p is 2 to 5,

to a compound having general formula IV



where

the 2-oxazolidinone ring (4R,5S)- and the 3'-carbon atom have the R conformation or the 2-oxazolidinone ring (4S,5R)- and the 3'-carbon atom have the S conformation,

as well as after protection of the 3'-hydroxyl group in IV with a protective group PG, and by cleaving off the oxazolidinone group and optionally cleaving off the protective group PG.

The reaction of a compound having general formula II with a compound having general formula III can be carried out after conversion of the compound having general formula II into a metal enolate by insertion of a metal or metal salt into the carbon-halogen bond of the compound having general formula II.

As a metal or metal salt, generally all metals or metal salts come into consideration which are known to the expert and are suitable for a Reformatsky reaction (see, for example, A. Fürstner, *Synthesis* 1989, 571-590).

According to the invention, preferably chromium(II) chloride is used.

When cleaving off from the compounds having general formula IV, the oxazolidone ring retains its optical activity almost quantitatively and without any loss.

As alkyl groups R^{4a} , R^{4b} , R^{5a} and R^{5b} , straight-chain or branched-chain alkyl groups with 1 to a maximum of 10 carbon atoms come into consideration, for example, methyl, ethyl, propyl, isopropyl, butyl, isobutyl, tert.-butyl, pentyl, isopentyl, neopentyl, heptyl, hexyl, decyl.

The alkyl groups R^{4a} , R^{4b} , R^{5a} and R^{5b} can be perfluorinated or substituted by 1-5 halogen atoms, hydroxyl groups, C_1 - C_4 alkoxy groups and C_6 - C_{12} aryl groups (which can be substituted by 1-3 halogen atoms).

The aralkyl groups in R^{4a} , R^{4b} , R^{5a} and R^{5b} may contain up to 14, preferably 6 to 10 C-atoms in the ring and 1 to 8, preferably 1 to 4 atoms in the alkyl chain. As aralkyl groups, for example, benzyl, phenylethyl, naphthylmethyl, naphthylethyl, furylmethyl, thienylethyl, pyridylpropyl groups come into consideration as aralkyl groups. The rings may be mono- to trisubstituted by halogen, OH, O-alkyl, NH_2 , CO_2H , CO_2 -alkyl, $-NO_2$, $-N_3$, $-CN$, C_1 - C_{20} alkyl, C_1 - C_{20} acyl, C_1 - C_{20} acyloxy groups.

As protective group PG, all groups known to the expert as such protective groups come into consideration. Silyl-containing protective groups, such as, for example, trimethylsilyl, triethylsilyl, tert.-butyldimethylsilyl, tert.-butyldiphenylsilyl, tribenzylsilyl, triisopropylsilyl groups are preferred.

A review of protective groups can be found, for example, in "Protective Groups in Organic Synthesis", Theodora W. Green, John Wiley and Sons.

Halogen means fluorine, chlorine, bromine and iodine.

The compounds needed for the method according to the invention, having general formula II are accessible by acerylation of (4R,5S)- or (4S,5R)-4-methyl-5-phenyl-2-oxazolidinone with bromine or chloroacetyl chloride in the presence of a strong base, for example, n-butyllithium.

Later, the stereochemistry of the hydroxyl group in position 3 will be controlled by the selection of the chiral auxiliary.

The compounds necessary for the method according to the invention with general formula III are available commercially or can be prepared in a simple manner.

If the compounds of general formula III are not commercially available, they can be prepared; for example, according to the methods given in Figure 1 and Figure 2.

Figure 1. The starting material is (substituted) malonic acid ester

Key to the Figure:

a - see footnote 1

b - see footnote 2

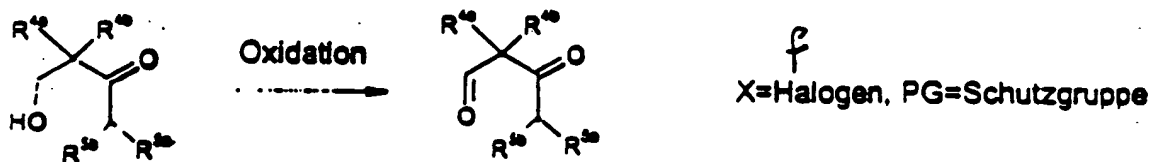
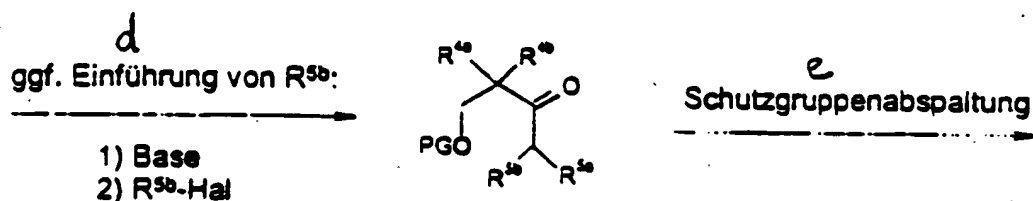
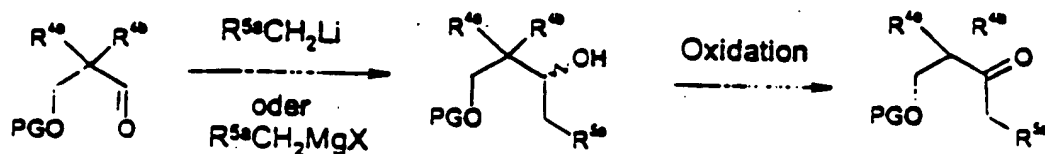
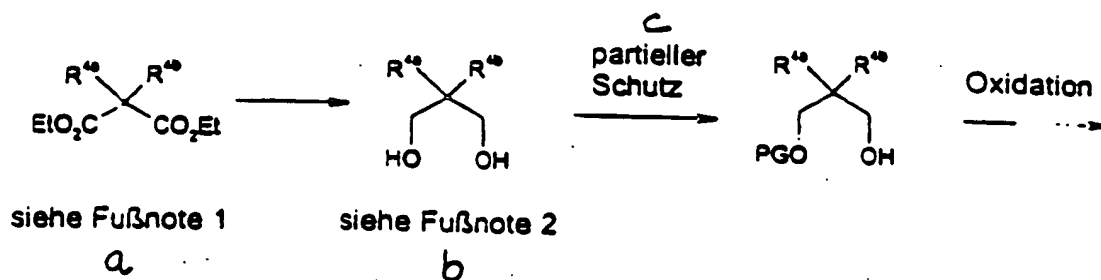
c - partial protection

d - optional introduction of R^{5b}

e - cleavage of the protective group

f - X = halogen, PG = protective group

general: oder = or

1) See starting material C, where R^{4a} + R^{4b} = trimethylene.

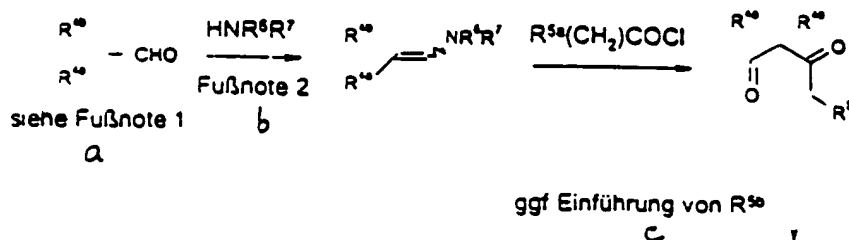
2) These 1,3-propanediols are partly available commercially and then can be used at this point in the synthesis.

Figure 2.

Key:

a - see footnote 1

b - footnote 2

c - optional introduction of R^{3a}

- 1) These starting materials are commercially available or can be obtained by methods known to the expert.
- 2) Secondary amine: preferably piperidine or morpholine or R⁶ and R⁷ independently of one another stand for a straight-chain or branched C₁-C₆ alkyl group.

The building blocks having general formula I, prepared according to the present invention, can be used according to the methods described, for example, following from page 2 of this Application text (Schinzer et al.: Chem. Eur. J. 1996, 2, No. 11, 1477-1482; Angew. Chem. 1997, 109, No. 5, p. 543-544; Nicolaou et al.: Angew. Chem. 1997, 109, No. 1/2, p. 170-172; Nature, Vol. 387, 1997, p. 268-272; J. Am. Chem. Soc., Vol. 119, No. 34, 1997, p. 7960-7973; J. Am. Chem. Soc., Vol. 119, No. 34, 1997, p. 7974-7991; Angew. Chem. 1997, 109, No. 19, p. 2181-2187) for the synthesis of epothilone A and B as well as for epothilone derivatives correspondingly modified in the C₁-C₆ section of the epothilone skeleton.

Thus, with the compounds having general formula A", the variability of the substituents demanded at the outset is achieved.

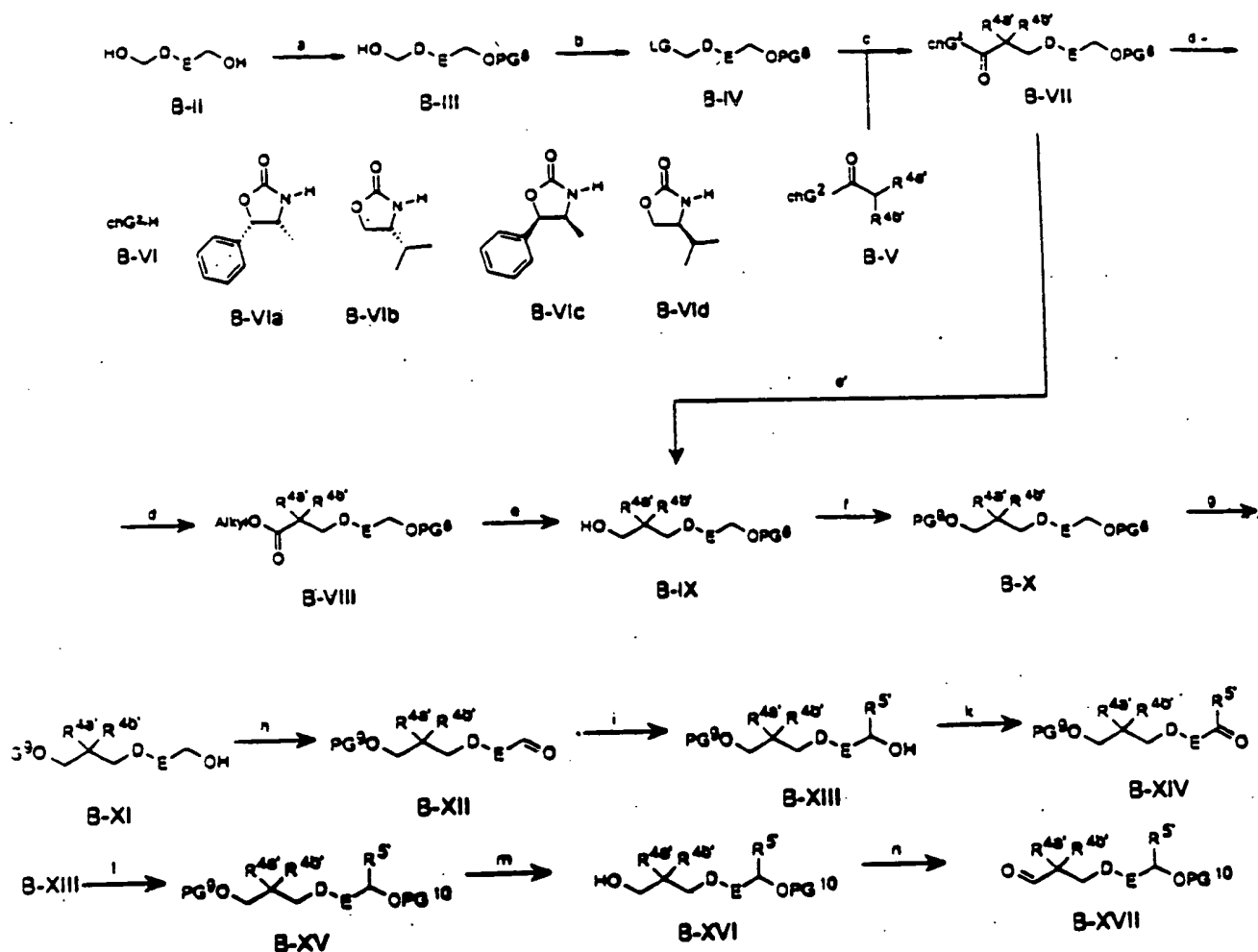
A great advantage of the method according to the invention also lies in the fact that the chiral auxiliary (4R,5S)- or (4S,5R)-4-methyl-5-phenyl-2-oxazolidinone used can be recovered easily after cleavage from the protected compound having general formula IV and can be used again without any loss of optical induction in the synthesis.

The building blocks obtained in these ways, also their enantiomers or mixtures of these enantiomers, are suitable for the aldo [sic, aldol?] condensation with an epothilone building block, which carries a carbonyl function on C-7 (epothilone numbering) as is the case in the total syntheses of epothilone A and epothilone B given above.

The building blocks A, their enantiomers or mixtures of these enantiomers are thus suitable for esterification with an epothilone building block which carries a hydroxyl function on C-15 (epothilone numbering) as is the case in the total syntheses of epothilone A and B.

Preparation for the partial fragments B:

Scheme 4



Step a (B-II → B-III):

A hydroxyl group in B-II is protected according to methods known to the expert. As protective group PG⁸, those protective groups known to the expert come into consideration as they were already named before for PG⁴ in Step a) (A-II → A-III).

Preferred are silicon-containing protective groups, which can be cleaved off under acidic reaction conditions or using fluoride, for example, the trimethylsilyl, triethylsilyl, tert.-butyldimethylsilyl, tert.-butyldiphenylsilyl, tribenzylsilyl, triisopropylsilyl groups.

The tert.-butyldimethylsilyl group is especially preferred.

Step b (B-III → B-IV):

The free hydroxyl group in B-III is converted into the leaving group LG according to methods known to the expert. For example, halogens, such as bromine or iodine or alkyl- or arylsulfonates, which are prepared from the corresponding sulfonic acid halides or sulfonic acid anhydrides according to methods known to the expert, are suitable as the leaving group LG.

The preferred leaving group LG is trifluoromethanesulfonate.

Step c (B-IV → B-VII):

The compound B-IV is alkylated with the enolate of a carbonyl compound having general formula B-V, where chG^2 is a simple alkoxy group but it can also be a chiral auxiliary group, using methods known to the expert. The enolate is prepared by the action of strong bases, for example, lithium diisopropylamide, lithium hexamethyldisilazane, at low temperatures. Chiral alcohols, which can be prepared in the optically pure form and are inexpensive, for example, pulegol, 2-phenylcyclohexanol, 2-hydroxy-1,2,2-triphenylethanol, 8-phenylmenthol or compounds containing reactive NH groups which can be prepared in the optically pure form and are inexpensive, for example, amines, amino acids, lactams or oxazolidinones, are suitable as chiral auxiliary group $\text{chG}^2\text{-H}$ (B-VI). Oxazolidinones are preferred, especially the compounds having formulas B-VIa to B-VId. By the choice of the particular antipodes, the absolute stereochemistry on the α -carbonyl carbon of the compound having general formula B-VII is established. In this way, one can obtain compounds having general formulas B-VII to B-XVII or their respective enantiomers ent-B-VII to ent-B-XVII. If an achiral alcohol, for example, ethanol, is used as $\text{chG}^2\text{-H}$ (B-VI), one obtains the racemic compounds rac-B-VII to rac-B-XVII.

Step d (B-VII → B-VIII):

If the group chG^2 represents one of the chiral groups mentioned in Step c), then this is recovered by transesterification of B-VII into an alkyl ester having the general formula B-

VIII. The transesterification is carried out according to methods known to the expert.

Transesterification with simple alcohols, for example, methanol or ethanol, in the presence of the corresponding titanium(IV) alcoholates is preferred.

Step e (B-VIII → B-IX):

The ester in B-VIII is reduced to the alcohol B-IX. Reducing agents known to the expert are suitable as reducing agents, for example, aluminum hydrides, for example, lithiumaluminum hydride or diisobutylaluminum hydride. The reaction is carried out in an inert solvent, for example, diethyl ether, tetrahydrofuran, toluene.

Step e' (B-VII → B-IX):

Alternatively to Steps d) and e), the carbonyl group in B-VII can be reduced directly to the alcohols having general formula B-IX under the conditions described in Step e). Here, again, the chiral auxiliary component $\text{chG}^2\text{-H}$ can be recovered.

Step f (B-IX → B-X):

The free hydroxyl group in B-IX is protected according to methods known to the expert. As protective groups PG^9 , the protective groups known to the expert come into consideration, as they were already named for PG^4 in Step a) (A-II → A-III).

Those protective groups are preferred which can be cleaved under acidic reaction conditions, for example, the methoxymethyl, tetrahydropyranyl, tetrahydrofuranyl, trimethylsilyl groups. The tetrahydropyranyl group is especially preferred.

Step g (B-X → B-XI):

The protective group PG^8 introduced in Step a) is now cleaved according to methods known to the expert. If this is a silyl ether, then reaction with fluorides, for example, tetrabutylammonium fluoride, the hydrogen-fluoride-pyridine complex, potassium fluoride or the use of dilute mineral acids, the use of catalytic amounts of acids, for example, para-toluenesulfonic acid, para-toluenesulfonic acid pyridinium salt, camphorsulfonic acid in alcoholic solutions, for example, in ethanol or isopropanol are suitable for the cleavage.

Step h (B-XI → B-XII):

The oxidation of the primary alcohol in B-XI to the aldehyde in general formula B-XII is done according to methods known to the expert. For example, one can mention the oxidation with pyridinium chlorochromate, pyridinium dichromate, chromium trioxide-pyridine complex, the oxidation according to Swern or related methods, for example, with the use of oxalyl chloride in dimethylsulfoxide, the use of the Dess-Martin periodinan, the use of nitrogen oxides, for example, N-methylmorpholino-N-oxide in the presence of suitable catalysts, for example, tetrapropylammonium perruthenate in inert solvents. Oxidation according to Swern as well as with N-methylmorpholino-N-oxide using tetrapropylammonium perruthenate are suitable.

Step i (B-XII → B-XIII):

The reaction of the aldehyde B-XII to alcohols having general formula B-XIII is done according to methods known to the expert with organometallic compounds having the general formula $M-R^3$, where M stands for an alkali metal, preferably lithium or a divalent metal MX, where X is a halogen and the group R^3 has the meaning given above. Preferably, magnesium and zinc are used as divalent metal and the halogen X is preferably chlorine, bromine or iodine.

Step k (B-XIII → B-XIV):

The oxidation of the alcohol B-XIII to the ketone in general formula B-XIV is done as in h) according to known methods. Oxidation with N-methylmorpholino-N-oxide using tetrapropylammonium perruthenate is preferred.

Step l (B-XIII → B-XV):

The hydroxyl group in B-XIII can be provided with a protective group PG^{10} according to the methods given in a). Silicon-containing protective groups, which can be cleaved off under acidic reaction or using fluoride are preferred, for example, trimethylsilyl, triethylsilyl, tert.-butyldimethylsilyl, tert.-butyldiphenylsilyl, tribenzylsilyl, triisopropylsilyl groups.

The tert.-butyldiphenylsilyl group is especially preferred.

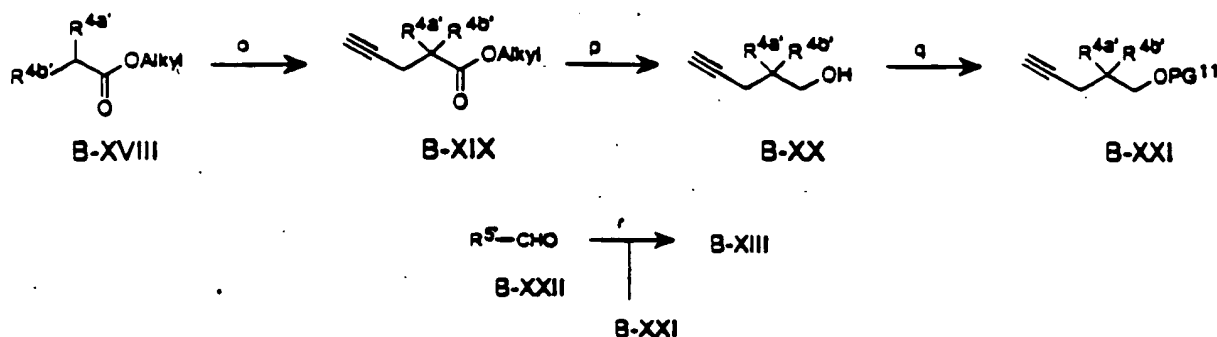
Step m (B-XV → B-XVI):

The protective group PG⁹ introduced in Step f) is cleaved off according to the method described in Step g).

Step n (B-XVI → B-XVII):

The oxidation of the alcohol B-XVI into the aldehyde having general formula B-XVII is done according to the methods given in h). Oxidation according to Swern is preferred.

Alternatively, the compounds having general formula B-XIII can be prepared according to the route described in Scheme 5.

Scheme 5**Step o (B-XVIII → B-XIX):**

Starting from the inexpensively obtainable acetic ester derivatives having general formula B-XVIII, in which R^{4a'} and R^{4b'} have the meanings given above, the ester enolate is prepared by the action of strong bases, for example, lithium diisopropylamide, lithium hexamethyldisilazane at low temperatures and are reacted with 3-halogeno-1-propyne, preferably 3-bromo-1-propyne to compounds having the general formula B-XIX.

Step p (B-XIX → B-XX):

The reduction of the ester B-XIX to the alcohol B-XX is done according to the methods described in Step e), preferably using diisobutylaluminum hydride.

Step q (B-XX → B-XXI):

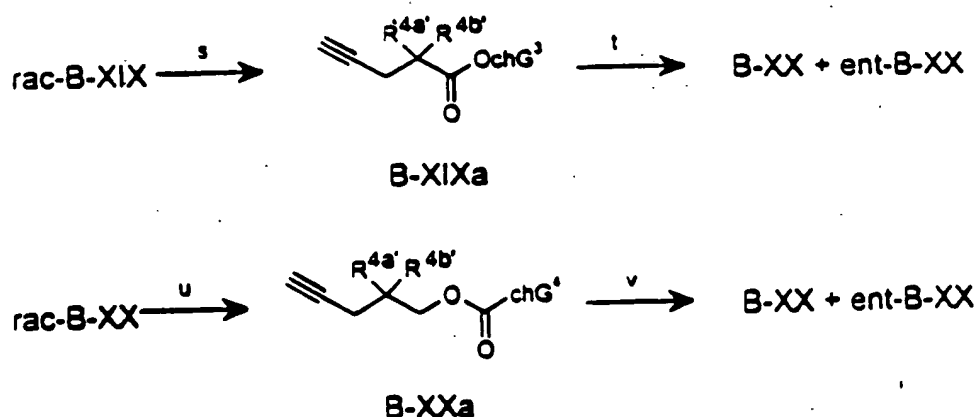
The hydroxyl group in B-XX can be provided with a protective group PG¹¹ under the conditions given under a). Preferably, silicon-containing protective groups are used which can be cleaved off under acidic reaction conditions or using fluoride, for example, the trimethylsilyl, triethylsilyl, tert.-butyldimethylsilyl, tert.-butyldiphenylsilyl, tribenzylsilyl, triisopropylsilyl groups.

The tert.-butyldimethylsilyl group is especially preferred.

Step r (B-XXI → B-XIII):

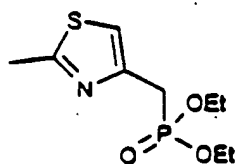
The acetylene B-XXI can be deprotonated according to methods known to the expert and the obtained acetylide can be reacted with carbonyl compounds having general formula B-XXII, in which R^{5'} has the meaning given above, to form an alcohol having general formula XIII. Alkyl alkali compounds are suitable for deprotonation, for example, butyl lithium or other strong bases, for example, alkylhexamethyldisilazane or lithium diisopropylamide. n-Butyl lithium is preferred.

Using the route described in Scheme 5, first the racemic compounds rac-B-XIII are obtained. Optionally, the steps rac-B-XIX and rac-B-XX according to Scheme 6 provide the possibility of chemical resolution of the racemate and thus also an access to the pure enantiomeric compounds B-XX or ent-B-XX, as long as R^{4a'} is not identical with R^{4b'}.

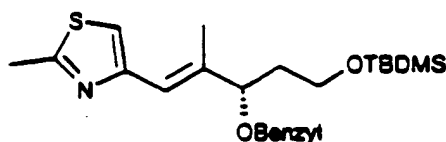
Scheme 6

(TBDMS stands for a tert.-butyldimethylsilyl group) can be used for the synthesis of the C13-C16 fragments (epothilone numbering) of epothilone A (Schinzer et al., Chem. Eur. J. 1996, 2, No. 11, 1477-1482). The synthesis described by Schinzer et al. leads to the necessary chirality through kinetic resolution of the racemate according to Sharpless. A necessary chromatographic separation, insufficient excess of the enantiomer (80% ee) and a low total yield disqualify this route for industrial synthesis, which requires high yields and high optical purity.

Furthermore, it is known that the synthesis building block named above can be converted with the phosphonate having the formula



by a Wittig reaction into a compound having the formula

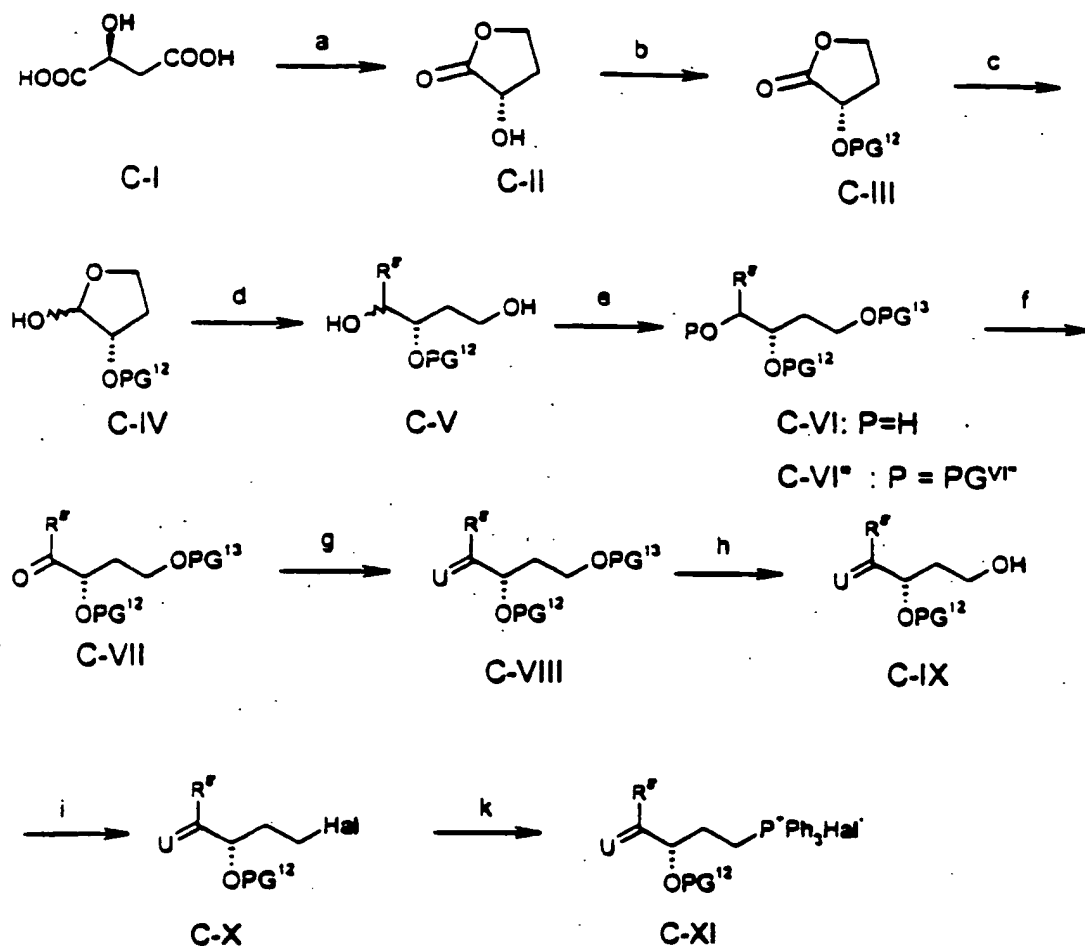


which then can be used for the introduction of the C13-C20 fragment for the epothilone synthesis.

Partial fragments of the formula C can be prepared from cheap, inexpensively accessible malic acid in an efficient way with high optical purity (>99.5% ee).

The synthesis is described in the following Scheme 7 on the example of L-(-)-malic acid (C-1). Starting from D(+)-malic acid (ent-C-1), one obtains the corresponding enantiomeric compounds (ent-C-II to ent-C-XI) and starting from racemic malic acid (rac-C-1), the corresponding racemic compounds (rac-C-II to rac-C-XI) can be obtained.

Scheme 7

**Step a (malic acid C-I \Rightarrow C-II):**

L-(-)-malic acid is converted into the hydroxylactone C-II according to a method known in the literature (Liebigs Ann. Chem. 1993, 1273-1278).

Step b (C-II \rightarrow C-III):

The free hydroxyl group is protected in compound C-II according to methods known to the expert. As protective group PG¹², the protective groups known to the expert come into consideration as they were already named above for PG⁴ in Step a) (A-II \rightarrow A-III). Those protective groups are preferred, which can be cleaved under the action of fluoride, but are

stable under weakly acidic reaction conditions, for example, the tert.-butyldiphenylsilyl, tert.-butyldimethylsilyl, or triisopropylsilyl groups are especially preferred.

Step c (C-III → C-IV):

The lactone C-III is reduced to the lactol C-IV according to methods known to the expert. Aluminum hydrides, modified in their reactivity, for example, diisobutylaluminum hydride, are suitable as reducing agents. The reaction is carried out in an inert solvent, for example, toluene, preferably at low temperatures (-20 to -100°C).

Step d (C-IV → C-V):

The reaction of the lactol C-IV to compounds having formula C-V is done with organometallic compounds having the general formula $M-R^8$, where M stands for an alkali metal, preferably lithium, or a divalent metal-MX, where X represents a halogen and R^8 has the meanings given above. Magnesium and zinc are preferred as divalent metal and the halogen X is preferably chlorine, bromine and iodine.

Step e (C-V → C-VI):

The primary hydroxyl group in compound C-V is protected selectively with respect to the secondary hydroxyl group according to methods known to the expert. The secondary hydroxyl group is optionally then also protected using methods commonly known by the expert.

As protective groups PG^{13} and PG^{VI} , those protective groups known to the expert that come into consideration, which were already named before for PG^4 in Step a) (A-II → A-III).

Those protective groups are preferred which can be cleaved selectively under weakly acidic conditions in the presence of the protective group PG^{10} , which is introduced from building block A in the synthesis of the compound having general formula I, for example, trimethylsilyl, triethylsilyl, tert.-butyldimethylsilyl groups.

The tert.-butyldimethylsilyl group is especially preferred.

Step f (C-VI → C-VII):

The oxidation of the secondary alcohol in C-VI to the ketone C-VII is done according to methods known to the expert. For example, let us mention the oxidation with pyridinium chlorochromate, pyridinium dichromate, chromium trioxide-pyridine complex, the oxidation

according to Swern or related methods, for example, using oxalyl chloride in dimethylsulfoxide, using the Dess-Martin periodinan, the use of nitrogen oxides such as N-methylmorpholino-N-oxide in the presence of suitable catalysts, such as, for example, tetrapropylammonium perruthenate in inert solvents. The oxidation according to Swern is preferred.

Step g (C-VII → C-VIII):

For compounds in which U is equal to CR¹⁰'R¹¹', this group is established according to methods known to the expert. For this purpose, methods such as, for example, the Wittig- or Wittig-Horner reaction, the addition of an organometallic compound MCHR¹⁰'R¹¹' with the cleavage of water are suitable. The Wittig- and Wittig-Horner reaction using phosphonium halides of the type CR¹⁰'R¹¹'P(Ph)₃⁺Hal⁻ or phosphonates of the type CR¹⁰'R¹¹'P(O)-(Oalkyl)₂ with Ph being equal to phenyl, R¹⁰', R¹¹' and halogen in the meanings given with strong bases such as, for example, n-butyllithium, potassium-tert.-butanolate, sodium methanolate, sodium hexamethyldisilazane is preferred. n-Butyllithium is preferred as the base.

For compounds in which U represents two alkoxy groups OR²³ or a C₂-C₁₀ alkylene- α,ω -dioxy group, the ketone is ketalized according to methods known to the expert, for example, using an alcohol HOR²³ or a C₂-C₁₀ alkylene- α,ω -diol under acid catalysis.

Step h (C-VIII → C-IX):

The protective group PG¹³ introduced under e) is now cleaved selectively according to methods known to the expert in the presence of PG¹². If this is a protective group that can be cleaved with an acid, the cleavage is preferably carried out under weakly acidic conditions, for example, by reaction with dilute organic acids in inert solvents. Acetic acid is preferred.

Step i (C-IX → C-X):

Optionally, the free primary hydroxyl group is converted into a halide according to methods known to the expert. Preferred halides are chlorine, but especially bromine and iodine. The substitution of the hydroxyl group for a bromine atom can be carried out, for example, with triphenylphosphine/tetrabromomethane, but also according to any other method known to the expert. The establishment of an iodine atom can be achieved from the bromide by substitution, for example, with sodium iodide in acetone according to Finkelstein.

The direct conversion of the hydroxyl group into the iodide is also possible, for example, using elemental iodine, imidazole and triphenylphosphine in dichloromethane.

Finally, if U should stand for H/OR⁹ with R⁹ meaning a hydrogen atom, the conversion of the primary hydroxyl group into a halogen atom is carried out in the stage of compound C-VI' after selective deprotection of the primary hydroxyl group.

Step k (C-X → C-XI):

If the linking of the C13-C16 unit with position 12 of the epothilone group or epothilone fragments, for example, in C7-C12 unit by the Wittig reaction, for example, as described in Nature, Volume 387, 268-272 (1997), then starting from the halides C-X, the triphenylphosphonium halides ($R^{21} = P(Ph)_3^+ Hal^-$), alkyl or arylphosphonates ($R^{21} = P(O)(OQ)_2$) or phosphine oxides ($R^{21} = P(O)Ph_2$) of type C-XI are prepared according to methods known to the expert. In this case, Ph stands for phenyl; Hal stands for F, Cl, Br or I and Q is a C₁-C₁₀ alkyl or phenyl group.

For the preparation of the phosphonium salts, for example, the reaction of the corresponding halides with triphenylphosphine is suitable in solvents, such as toluene or benzene.

The preparation of the phosphonates can be carried out, for example, by reaction of the halides C-X with a metallized dialkyl phosphite. The metallization is usually done with strong bases, such as butyllithium.

The preparation of the phosphine oxides can be carried, for example, by reaction of the halides C-X with metallized diphenylphosphine and subsequent oxidation. Again, strong bases such as butyllithium are suitable for the metallization. The subsequent oxidation to the phosphine oxide can be carried out then, for example, with dilute aqueous hydrogen peroxide solution.

It was found that compounds having the formula C' can be prepared from the inexpensively obtainable pure enantiomeric malic acid in a surprisingly efficient way with high optical purity (> 99.5% ee), although, in principle, in the described method according to the invention, the possibility of complete or partial racemization would exist.

As mentioned at the outset, the known method yields those compounds in which R¹ is a methyl group, R² is a tert.-butyldimethylsilyl or benzyl group, R³ is an O-tert.-butyldimethylsilyl group and X is an oxygen atom or a (2-methylthiazol-4-yl)methylene group, only in an optical purity of approximately 80% ee.

In addition, the chemical yields of the method according to the invention are significantly higher than the yields given in the method described by Schinzer et al. For example, the yield of the (3S)-5-[[dimethyl(1,1-dimethylethyl)silyl]oxy]-3-[[[(1,1-dimethylethyl)diphenylsilyl]oxy]-2-pentanone starting from L-(-)-malic acid prepared according to the method of the invention is almost twice as high, 26.5%, as that given by Schinzer et al., for the preparation of (3S)-3-benzyloxy-5-[[dimethyl(1,1-dimethylethyl)silyl]oxy]-2-pentanone (14.35%; Chem. Eur. J. 1996, 2, No. 11, 1477-1482) or the yield achieved in the preparation of (3S)-3-[[dimethyl(1,1-dimethylethyl)silyl]oxy]-5-[[dimethyl(1,1-dimethylethyl)silyl]oxy]-2-pentanone (20.58%; Angew. Chem. 1997, 109, No. 5, 543-544).

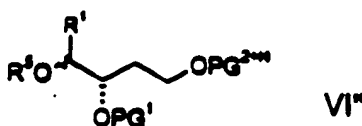
This comparison is based on the yields given in the quoted references where - as already mentioned above - it must be taken into consideration that the compounds obtained according to the known methods are not obtained in the pure enantiomeric form, so that the actual yield of the respective enantiomerically pure compound is lower and a further purification step at this or at a later stage in the process will become necessary in order to obtain the compound in the pure enantiomeric form.

Moreover, the method according to the invention makes it possible to have a very broad variation of the substituents in this C13-C16 building block.

Thus, the present invention is concerned with a method for the preparation of compounds having general formula C', which is characterized by the fact that L-(-)-malic acid, D-(+)-malic acid or racemic malic acid is used as starting material.

Preferably, optically pure D-(+)- or L-(-)-malic acid is used.

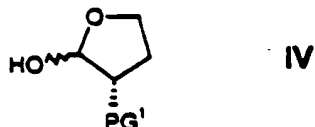
The invention is also concerned with the intermediate compounds of general formula V, VI and VI' that occur in the process (summarized below as VI'')



where

R^1 , PG^1 and R^5 have the meaning given in general formula C' and PG^{2+H} stands for a hydrogen atom or a protective group PG^2 .

These compounds are prepared according to the invention by adding to a compound having general formula IV



where

PG^1 has the meaning given in general formula C,

with opening of the lactol ring, an organometallic compound having general formula



where

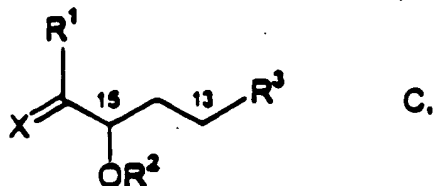
R^1 has the meaning given in general formula C' and

Y stands for an alkali metal atom or MZ , where M is a divalent metal atom and Z is a halogen atom.

Lithium is preferred as alkali atom.

In the case of MZ , magnesium and zinc are preferred for the divalent metal atom; namely chlorine, bromine and iodine come into consideration as halogen atom.

Moreover, the present invention is concerned with the new C13-C16 epothilone building blocks having general formula C



where

- R^1 stands for hydrogen, C_1 - C_{20} alkyl, aryl, C_7 - C_{20} aralkyl, which all can be substituted,
- R^2 stands for hydrogen or a protective group PG^1 ,
- R^3 stands for a hydroxyl group, halogen, a protected hydroxyl group OPG^2 , a phosphonium halide group $PPh_3^+Hal^-$ (Ph = phenyl; Hal = F, Cl, Br, I), a phosphonate group $P(O)(OQ)_2$ (Q = C_1 - C_{10} alkyl or phenyl) or for a phosphine oxide group $P(O)Ph_2$ (Ph = phenyl),
- X stands for an oxygen atom, two alkoxy groups OR^4 , a C_2 - C_{10} alkylene- α,ω -dioxo group, which may be straight-chain or branched, H/OR^5 or a group CR^6R^7 ,

where

- R^4 stands for a C_1 - C_{20} alkyl group,
- R^5 stands for hydrogen or a protective group PG^3 ,
- R^6, R^7 are the same or different and stand for hydrogen, a C_1 - C_{20} alkyl, aryl, C_7 - C_{20} aralkyl group or R^6 and R^7 together with the methylene carbon atom stand for a 5- to 7-membered carbocyclic ring,

where

not at the same time

R^1 can be a methyl group, R^2 can be a tert.-butyldimethylsilyl- or benzyl group, R^3 can be an O-tert.-butyldimethylsilyl group and X can be a (2-methylthiazol-4-yl)methylene group or

R^1 can be a methyl group, R^2 can be a tert.-butyldimethylsilyl group, R^3 can be a triphenylphosphonium iodide group and X can be a (2-methylthiazol-4-yl)methylene group.

With the first disclaimer, those compounds are excepted which were already prepared by Schinzer et al. according to a method other than the method according to the invention (Chem. Eur. J. 1996, 2, No. 11, 1477-1482 and Angew. Chem. 1997, 109, No. 5, 543-544).

The second disclaimer considers the (5E,3S)-[3-[[[(1,1-dimethylethyl)dimethylsilyl]oxy]-4-methyl-5-(2-methylthiazol-4-yl)-pent-4-en-1-yl]-triphenylphosphonium iodide, mentioned by K. C. Nicolaou et al. in Nature, Volume 387, 1997, 268-272.

For more detailed explanation of the substituents R^1 , R^4 , R^6 , R^7 , PG^1 , PG^2 and PG^3 that occur in general formula C, the statements made before regarding the substituents of general formula C' apply.

According to the invention, those compounds having general formula C are preferred, wherein

R^1 stands for a hydrogen atom, an optionally substituted C_1 - C_4 alkyl group, an optionally free hydroxyl group or protected hydroxyl group OPG^4 , optionally substituted with 1 to 3 groups selected from the group of halogen substituents, C_1 - C_4 alkyl, azido, nitro, nitrile and amino (NH_2), substituted phenyl group, and/or

X stands for an oxygen atom and/or

the aryl group that stands for R^6 and/or R^7 stand for an aryl group optionally substituted with 1 to 3 groups, selected from the group of substituents of halogen, free hydroxyl group or protected hydroxyl group OPG^5 , CO_2H , CO_2 alkyl, C_1 - C_4 alkyl, azido, nitro, nitrile, amino (NH_2), substituted phenyl group or for a 5- or 6-membered heteroaryl group, optionally substituted with C_1 - C_4 alkyl groups,

especially for a substituent selected from the group 2-, 3-furanyl-, 2-, 3-, 4-pyridinyl-, 2-, 4-5-thiazolyl-, 2-, 4- and 5-imidazolyl group, which is optionally substituted by 1 or 2 C_1 - C_4 alkyl groups and/or

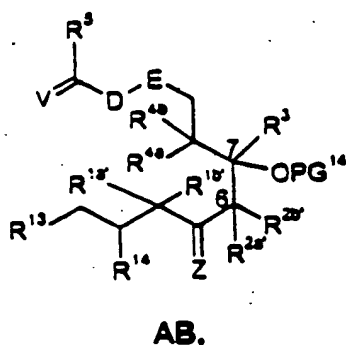
PG^1 , PG^2 and PG^3 are selected from the group of substituents methoxymethyl-, methoxyethyl-, ethoxyethyl-, tetrahydropyranyl-, tetrahydrofuranyl-, trimethylsilyl-, triethylsilyl-, tert.-butyldimethylsilyl-, tert.-butyldiphenylsilyl-, tribenzylsilyl-, triisopropylsilyl-, benzyl-, para-nitrobenzyl-, para-methoxybenzyl-, acetyl-, propionyl-, butyryl- and benzoyl group, especially PG^1 is a tert.-butyldiphenylsilyl-, tert.-butyldimethylsilyl-, or triisopropylsilyl group, and

especially PG^2 is a tert.-butyldimethylsilyl-, acetyl-, benzoyl-, benzyl-, tetrahydropyranyl group.

All of the protective groups given for PG^1 , PG^2 and PG^3 come into consideration as protective groups PG^4 and PG^5 .

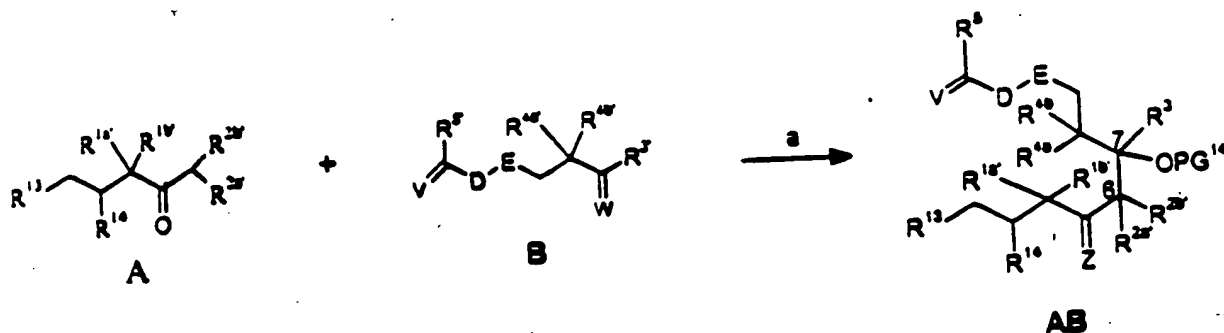
Preparation of the partial fragments ABC and their cyclization to I:

Partial fragments having general formula AB



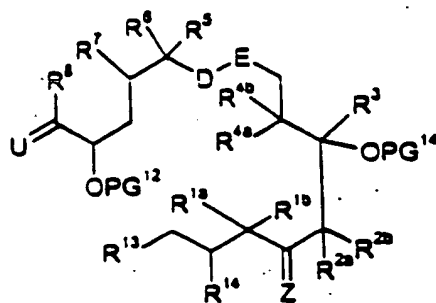
where R^{1a} , R^{1b} , R^{2a} , R^{2b} , R^3 , R^{4a} , R^{4b} , R^5 , R^{13} , R^{14} , D , E , V and Z have the meanings already given above and PG^{14} stands for a hydrogen atom or a protective group PG , are obtained from the previously described fragments A and B according to the method shown in Scheme 8.

Scheme 8

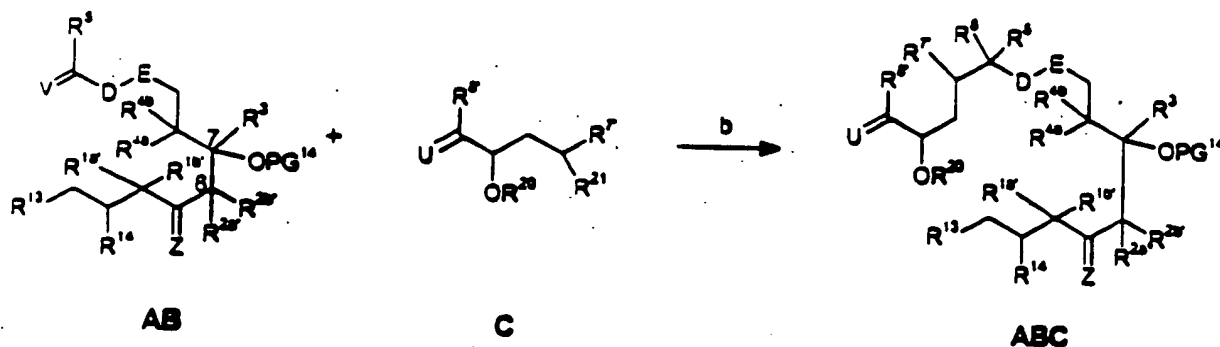


Step a ($A + B \rightarrow AB$):

The compound B, where W has the meaning of an oxygen atom and is protected optionally by additional carbonyl groups, is alkylated with the enolate of a carbonyl compound having the general formula A. The enolate is prepared by the action of strong bases, for example, lithium diisopropylamide, lithium hexamethyldisilazane at low temperatures.

Partial fragments of general formula ABC**ABC,**

where R^{1a} , R^{1b} , R^{2a} , R^{2b} , R^3 , R^{4a} , R^{4b} , R^5 , R^6 , R^7 , R^8 , R^{13} , R^{14} , D , E , U and Z have the meanings already given above, are obtained from the previously described fragments AB and C according to the method shown in Scheme 9.

Scheme 9**Step b ($AB + C \rightarrow ABC$):**

The compound C, in which R^{21} has the meaning of a Wittig salt and is protected optionally by additional carbonyl groups, is deprotonated with a suitable base, for example, n-butyllith-

ium, lithium diisopropylamide, potassium-tert.-butanolate, sodium- or lithium hexamethyldisilazide and is reacted with a compound AB, where V has the meaning of a hydrogen atom.

Step c (ABC → I):

The compounds ABC, in which R^{13} is a carboxylic acid CO_2H and R^{20} represents a hydrogen atom, is reacted according to methods known to the expert for the formation of larger macrolids to form compounds having formula I, in which Y has the meaning of a hydrogen atom. Preferably, the method described in "Reagents for Organic Synthesis, Volume 16, p. 353" using 2,4,6-trichlorobenzoic acid chloride and suitable bases, such as triethylamine, 4-dimethylaminopyridine, sodium hydride is used.

Step d (ABC → I):

The compounds ABC, in which R^{13} is a CH_2OH group and R^{20} is a hydrogen atom, can be reacted preferably by using triphenylphosphine and azo diesters, for example azodicarboxylic acid diethyl ester to form compounds having formula I, in which Y has the meaning of two hydrogen atoms.

The compounds ABC, in which R^{13} is a CH_2OSO_2 alkyl group or CH_2OSO_2 aryl group or CH_2OSO_2 aralkyl and R^{20} represents a hydrogen atom, can be cyclized after deprotonation with suitable bases, for example, sodium hydride, n-butyllithium, 4-dimethylaminopyridine, Hünig base, alkylhexamethyldisilazanes, to form compounds having formula I, in which Y has the meaning of two hydrogen atoms.

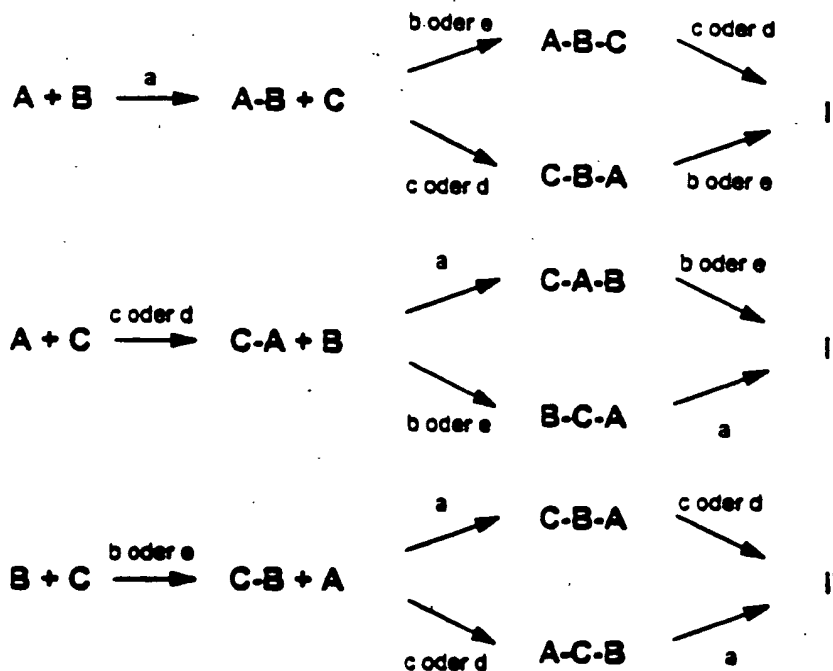
The flexible functionalization of the described building blocks A, B and C also provide a linking sequence which is different from the one described above, which leads to building blocks ABC. These methods are summarized in the following table:

linking possibilities	linking methods a to e	prerequisites
$A + B \rightarrow A-B$	a: aldol (see Scheme 8)	$Z = W = \text{oxygen}$
$B + C \rightarrow B-C$	b: Wittig (analogous to Scheme 9) e: McMurry	$U = \text{oxygen and } R^{11} = \text{Wittig salt or phosphine oxide or phosphonate}$ $U = V = \text{oxygen}$
$A + C \rightarrow A-C$	c: esterification (for example, 2,4,6-trichlorobenzoyl chloride/4-dimethylaminopyridine) d: etherification (for example, Mitsunobu)	$R^{12} = \text{CO}_2R^{13} \text{ or } \text{COHal}$ and $R^{14} = \text{hydrogen}$ $R^{15} = \text{CH}_2\text{OH}$ and $R^{16} = \text{hydrogen or SO}_2$, alkyl or SO_2 , aryl or SO_2 , aralkyl

According to these methods, building blocks A, B and C can be linked, as shown in Scheme 10:

Scheme 10

Key: oder = or



Free hydroxyl groups in I, A, B, C, AB, ABC can be changed further functionally by etherification or esterification, and free carbonyl groups can be changed by ketalization, enol ether formation or reduction.

The invention concerns all stereoisomers of these compounds and also their mixtures.

Biological effects and areas of application of the new derivatives

The new compounds having formula I are valuable pharmaceuticals. They interact with tubulin, by stabilizing the formed microtubuli and are thus able to influence cell division in a phase-specific manner. This applies above all to fast-growing neoplastic cells, the growth of which is highly influenced by intercellular control mechanisms. Active ingredients of this type are, in principle, suitable for the treatment of malignant tumors. As an area of application, let us mention as example the therapy of ovarian, stomach, colon, adeno-, breast, lung, head and neck carcinomas, malignant melanoma, acute lymphocytary and myelocytary leukemia. Based on their properties, the compounds according to the invention are suitable in principle for antiangiogenesis therapy, as well as for the treatment of chronic inflammatory diseases, for example, psoriasis or arthritis. In order to avoid uncontrolled cell proliferation on medical implantates and to provide better compatibility of these, in principle, these can be applied onto or incorporated into the polymeric materials used. These compounds according to the invention can be used alone or, in order to achieve additive or synergistic effects, can be used in combination with other principles and substance classes that can be employed in tumor therapy.

As example, let us mention the combination with

- platinum complexes, for example, cisplatin, carboplatin,
- intercalating substances, for example, from the class of the anthracyclin, for example, doxorubicin or from the class of anthrapyrazoles, for example, CI-941,
- substances interacting with tubulin, for example, from the class of vinca-alkaloids, for example, vincristin, vinblastin or from the class of taxans, for example, taxol, taxoters or from the class of macrolids, for example, rhizoxin or other compounds, for example, colchicine, combretastatin A-4,
- DNA topoisomerase inhibitors, for example, camptothecin, etoposide, topotecan, teniposide,
- folate or pyrimidine antimetabolites, for example, lometrexol, gemcitubin,
- DNA alkylating compounds, for example, adozelesin, distamycin A,
- inhibitors of growth factors (for example, PDGF, EGF, TGF β , EGF), for example, somatostatin, suramin, bombesin antagonists,

- inhibitors of protein tyrosine kinase or protein kinases A or C, for example, erbstatin, genistein, staurosporin, limofosin, 8-Cl-cAMP,
- antihormones from the class of antigestagens, for example, mifepriston, onapriston or from the class of antiestrogens, for example, tamoxifen or from the class of anti-androgens, for example, cyproterone acetate,
- metastasis-inhibiting compounds, for example, from the class of eicosanoids, such as, for example, PGI₂, PGE₁, 6-Oxo-PGE₁ as well as their stable derivatives (for example, iloprost, cicaprost, misoprostol),
- inhibitors of oncogenic RAS proteins, which influence mitotic signal transduction, for example, inhibitors of farnesyl protein transferase,
- naturally or artificially produced antibodies, which are directed against receptors that promote tumor growth, for example, erbB2 antibody.

The invention is also concerned with drugs based on pharmaceutically compatible additives or carriers, that is, compounds which are not toxic at the doses used and have general formula I, optionally together with other additives and carriers.

The compounds according to the invention can be processed to according to known methods of galenics to pharmaceutical preparations for enteral, percutaneous, parenteral or local application. They can be administered in the form of tablets, coated tablets, gelcaps, granulates, suppositories, implantates, injectable sterile aqueous or oily solutions, suspensions or emulsions, salves, creams and gels.

The active ingredient(s) can be mixed with the usual additives in galenics, for example, gum arabic, talc, starch, mannitol, methylcellulose, lactose, surfactants, such as Tweens or myrj, magnesium stearate, aqueous or nonaqueous carriers, paraffin derivatives, wetting, dispersing, emulsifying agents, preservatives and aromas for correcting the taste (for example, essential oils).

Thus, the invention is also concerned with pharmaceutical composition, which contain at least one compound according to the invention as active ingredient. One dosage unit contains approximately 0.1-100 mg of active ingredient(s). The dosage of the compounds according to the invention lies for humans at about 0.1-1000 per day.

The following Examples serve to explain the invention further without representing any limitation:

Preparation of the building blocks according to general formula A from pantolactone or from malonic acid dialkyl esters:

Example 1

(3S)-1-oxa-2-oxo-3-(tetrahydropyran-2(RS)-yloxy)-4,4-dimethylcyclopentane

The solution of 74.1 g (569 mmole) of D-(-)-pantolactone in 1 L of anhydrous dichloromethane is treated under an atmosphere of dry argon with 102 mL of 3,4-dihydro-2H-pyran, 2 g of p-toluenesulfonic acid pyridinium salt and stirred for 16 hours at 23°C. The mixture is poured into a saturated sodium hydrogen carbonate solution, the organic phase is separated and dried over sodium sulfate. After filtration and the removal of solvent, the residue is chromatographed on approximately 5 kg of fine silica gel with a mixture of n-hexane and ethyl acetate. Thus, 119.6 g (558 mmole, 98%) of the compound in the title are isolated as a colorless oil.

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 1.13 (3H), 1.22 (3H), 1.46-1.91 (6H), 3.50-3.61 (1H), 3.86 (1H), 3.92 (1H), 4.01 (1H), 4.16 (1H), 5.16 (1H) ppm.

Example 2

(2RS,3S)-1-Oxa-2-hydroxy-3-(tetrahydropyran-2(RS)-yloxy)-4,4-dimethylcyclopentane

The solution of 117.5 g (548 mmole) of the compound prepared according to Example 1 in 2.4 L of anhydrous toluene is cooled in an atmosphere of dry argon to -70°C and then 540 mL of a 1.2 molar solution of diisobutylaluminum hydride in toluene are added within 1 hour; the mixture is then stirred for 3 hours at -70°C. The mixture is allowed to warm up to -20°C, and the saturated ammonium chloride solution is added, water is added and the precipitated aluminum salts are separated by filtration through Celite. The filtrate is washed with water and saturated sodium chloride solution and dried over magnesium sulfate. After filtration and removal of the solvent, 111.4 g (515 mmole, 94%) of the compound in the title are isolated as a colorless oil, which is reacted without further purification.

IR (CHCl₃): 3480, 3013, 2950, 2874, 1262, 1133, 1074, 1026 and 808 cm⁻¹.

Example 3

(3S)-2,2-Dimethyl-3-(tetrahydropyran-2(R)-yloxy)-pent-4-en-1-ol and (3S)-2,2-dimethyl-3-(tetrahydropyran-2(S)-yloxy)-pent-4-en-1-ol

The suspension of 295 g of methyltriphenylphosphonium bromide in 2.5 L of anhydrous tetrahydrofuran is treated under a dry argon atmosphere at -60°C with 313 mL of a 2.4

molar solution of n-butyllithium in n-hexane. The mixture is allowed to warm up to 23°C and is stirred for another hour and then cooled to 0°C. Then a solution of 66.2 g (306 mmole) of the compound prepared in Example 2 in 250 mL of tetrahydrofuran, is added, the mixture is allowed to warm up to 23°C and is stirred for 18 hours. It is poured into a saturated sodium hydrogen carbonate solution, extracted several times with dichloromethane and the combined organic extracts are dried over sodium sulfate. After filtration and removal of the solvent, the residue is chromatographed on approximately 5 L of a fine silica gel with a gradient system of n-hexane and ethyl acetate. Thus, 36.5 g (170 mmole, 56%) of the nonpolar and 14.4 g (67.3 mmole, 22%) of the polar THP isomer of the compound in the title are isolated as well as 7.2 g (33.3 mmole; 11%) of the starting material, each as a colorless oil.

¹H-NMR (CDCl₃), nonpolar isomer: δ = 0.78 (3H), 0.92 (3H), 1.41-1.58 (4H), 1.63-1.87 (2H), 3.18 (1H), 3.41 (1H), 3.48 (1H), 3.68 (1H), 3.94 (1H), 4.00 (1H), 4.43 (1H), 5.19 (1H), 5.27 (1H), 5.75 (1H) ppm.

¹H-NMR (CDCl₃), polar isomer: δ = 0.83 (3H), 0.93 (3H), 1.42-1.87 (6H), 2.76 (1H), 3.30 (1H), 3.45 (1H), 3.58 (1H), 3.83 (1H), 3.89 (1H), 4.65 (1H), 5.12-5.27 (2H), 5.92 (1H) ppm.

Example 4

(3S)-1-(tert.-Butyldiphenylsilyloxy)-2,2-dimethylpentane-3-(tetrahydropyran-2-yloxy)-pent-4-ene

The solution of 59.3 g (277 mmole) of the THP isomer mixture prepared in Example 3 in 1000 mL of anhydrous dimethylformamide is treated under a dry argon atmosphere with 28 g of imidazole, 85 mL of tert.-butyldiphenylchlorosilane and the mixture is stirred for 16 hours at 23°C. The mixture is poured into water, extracted several times with dichloromethane, the combined organic extracts are washed with water and dried over sodium sulfate. After filtration and removal of the solvent, the residue is chromatographed on fine silica gel with a gradient system of n-hexane and ethyl acetate. Thus, 106.7 g (236 mmole, 85%) of the title compound in the title are isolated as a colorless oil.

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 0.89 (3H), 0.99 (3H), 1.08 (9H), 1.34-1.82 (6H), 3.40 (1H), 3.51 (2H), 3.76 (1H), 4.02 (1H), 4.67 (1H), 5.18 (1H), 5.23 (1H), 5.68 (1H), 7.30-7.48 (6H), 7.60-7.73 (4H) ppm.

Example 5**(3S)-1-(tert.-Butyldiphenylsilyloxy)-2,2-dimethyl-3-(tetrahydropyran-2-yloxy)-pentan-5-ol**

The solution of 3.09 g (6.83 mmole) of the compound prepared according to Example 4 in 82 mL of tetrahydrofuran is treated under a dry argon atmosphere at 23°C with 13.1 mL of a 1 molar solution of borane in tetrahydrofuran and the mixture is allowed to react for 1 hour. Then, using cooling with ice, 16.4 mL of a 5% sodium hydroxide solution as well as 8.2 mL of a 30% hydrogen peroxide solution are added and stirring is continued for another 30 minutes. The mixture is poured into water, extracted several times with ethyl acetate, the combined organic extracts are washed with water, saturated sodium chloride solution and dried over magnesium sulfate. The residue obtained after filtration and removal of the solvent is purified by chromatography on a fine silica gel with a gradient system of n-hexane and ethyl acetate. Thus, 1.78 g (3.78 mmole, 55%) of the compound in the title are isolated as a mixture of the two THP epimers that can be separated by chromatography as well as 0.44 g (1.14 mmole, 17%) of the compound in the title of Example 6 as a colorless oil.

¹H-NMR (CDCl₃), nonpolar THP isomer: δ = 0.80 (3H), 0.88 (3H), 1.10 (9H), 1.18-1.80 (9H), 3.27 (1H), 3.39 (1H), 3.48 (1H), 3.64 (1H), 3.83 (1H), 3.90-4.08 (2H), 4.49 (1H), 7.31-7.50 (6H), 7.58-7.73 (4H) ppm.

¹H-NMR (CDCl₃), polar THP isomer: δ = 0.89 (3H), 0.98 (3H), 1.08 (9H), 1.36-1.60 (4H), 1.62-1.79 (3H), 1.88 (1H), 2.03 (1H), 3.37 (1H), 3.50 (1H), 3.57 (1H), 3.62-3.83 (4H), 4.70 (1H), 7.30-7.48 (6H), 7.61-7.73 (4H) ppm.

Example 6**(3S)-1-(tert.-Butyldiphenylsilyloxy)-2,2-dimethylpentane-3,5-diol**

The solution of 570 mg (1.55 mmole) of the compound prepared according to Example 12 is reacted in analogy to Example 5, and after processing and purification, 410 mg (1.06 mmole, 68%) of the compound in the title is isolated as a colorless oil.

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 0.82 (3H), 0.93 (3H), 1.08 (9H), 1.56-1.79 (2H), 3.11 (1H), 3.50 (2H), 3.78-3.92 (3H), 4.02 (1H), 7.34-7.51 (6H), 7.61-7.71 (4H) ppm.

Example 7**Variant I****4(S)-[2-Methyl-1-(tert.-butyldiphenylsilyloxy)-prop-2-yl]-2,2-dimethyl-[1,3]dioxane**

The solution of 100 mg (0.212 mmole) of the compounds prepared according to Example 5 in 2.6 mL of anhydrous acetone is treated under an atmosphere of dry argon with 78.9 mg of copper(II) sulfate, a spatula-tip of p-toluenesulfonic acid monohydrate and the mixture is stirred for 16 hours at 23°C. Then, saturated sodium hydrogen carbonate solution is added, followed by extraction several times with diethyl ether, washing with saturated sodium chloride solution and drying over sodium sulfate. The residue obtained after filtration and removal of the solvent is purified by chromatography on fine silica gel with a gradient system of n-hexane and ethyl acetate. Thus, 24 mg (56 μ mole, 27%) of the compound in the title are isolated as a colorless oil.

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 0.83 (3H), 0.89 (3H), 1.07 (9H), 1.30 (1H), 1.36 (3H), 1.44 (3H), 1.71 (1H), 3.24 (1H), 3.62 (1H), 3.86 (1H), 3.91-4.03 (2H), 7.31-7.48 (6H), 7.61-7.74 (4H) ppm.

Variant II

The compound prepared according to Example 6, 320 mg (0.88 mmole), is reacted in analogy to Example 7, Variant I, and, after work-up and purification, 234 mg (0.548 mmole, 62%) of the compound in the title are isolated.

Variant III

The solution of 5.60 g (14.5 mmole) of the compound prepared according to Example 6 in 250 mL of anhydrous dichloromethane is treated under a dry argon atmosphere with 10 mL of 2,2-dimethoxypropane, 145 mg of camphor-10-sulfonic acid and the mixture is stirred for 6 hours at 23°C. Triethylamine is added, the mixture is diluted with ethyl acetate, washed with saturated sodium hydrogen carbonate solution and dried over sodium sulfate. After filtration and removal of the solvent, the residue is chromatographed on fine silica gel with a mixture of n-hexane and ethyl acetate. Thus, 5.52 g (12.9 mmole, 89%) of the compound in the title are isolated as a colorless oil.

Example 8**(4S)-4-(2-Methyl-1-hydroxyprop-2-yl)-2,2-dimethyl-[1,3]dioxane**

A solution of 5.6 g (13.1 mmole) of the compound prepared according to Example 7 in 75 mL of tetrahydrofuran is treated under a dry argon atmosphere with 39 mL of a 1 molar solution of tetrabutylammonium fluoride in tetrahydrofuran and the mixture is heated for 16 hours at 50°C. Saturated sodium hydrogen carbonate solution is added, the mixture is extracted several times with ethyl acetate, washed with saturated sodium chloride solution and dried over sodium sulfate. The residue obtained after filtration and removal of the solvent is purified by chromatography on fine silica gel with a gradient system of n-hexane and ethyl acetate. Thus, 2.43 g (12.9 mmole, 99%) of the compound in the title are isolated as a colorless oil.

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 0.87 (3H), 0.90 (3H), 1.35 (1H), 1.37 (3H), 1.43 (3H), 1.77 (1H), 2.93 (1H), 3.36 (1H), 3.53 (1H), 3.79 (1H), 3.87 (1H), 3.96 (1H) ppm.

Example 9**(4S)-4-(2-Methyl-1-oxo-prop-2-yl)-2,2-dimethyl-[1,3]dioxane**

A solution of 0.13 mL of oxalyl chloride in 5.7 mL of anhydrous dichloromethane is cooled under a dry argon atmosphere to -70°C, followed by the addition of 0.21 mL of dimethylsulfoxide; the solution of 200 mg (1.06 mmole) of the compound prepared according to Example 8 in 5.7 mL of anhydrous dichloromethane is added and the mixture is stirred for 0.5 hours. Then, 0.65 mL of triethylamine are added, the mixture is allowed to react at -30°C for 1 hour and then treated with n-hexane and saturated sodium hydrogen carbonate solution. The organic phase is separated, the aqueous phase is extracted several times with n-hexane and the combined organic extracts are washed with water and dried over magnesium sulfate. The residue obtained after filtration and removal of the solvent is reacted without further purification.

Example 10**(4S)-4-(2-Methyl-3(RS)-hydroxypent-2-yl)-2,2-dimethyl-[1,3]dioxane**

The solution of 900 mg (4.83 mmole) of the compound prepared according to Example 9 in 14 mL of anhydrous diethyl ether is treated under an atmosphere of dry argon at 0°C with 2.42 mL of a 2.4 molar solution of ethylmagnesium bromide in diethyl ether, the mixture is allowed to warm to 23°C and is stirred for 16 hours. Then, saturated ammonium chloride

solution is added, the organic phase is separated and dried over sodium sulfate. The residue obtained after filtration and removal of the solvent is purified by chromatography on fine silica gel with a gradient system of n-hexane and ethyl acetate. Thus, 321 mg (1.48 mmole, 31%) of the nonpolar 3R- or 3S epimers of the compound in the title, 542 mg (2.51 mmole, 52%) of the polar 3S- or 3R epimers of the compound in the title as well as 77 mg of the compound in the title of Example 8 are each obtained as a colorless oil.

¹H-NMR (CDCl₃) nonpolar isomer: δ = 0.86 (3H), 0.89 (3H), 1.03 (3H), 1.25-1.37 (2H), 1.37 (3H), 1.46 (3H), 1.49 (1H), 1.84 (1H), 3.35 (1H), 3.55 (1H), 3.81-4.02 (3H) ppm.

¹H-NMR (CDCl₃) polar isomer: δ = 0.72 (3H), 0.91 (3H), 0.99 (3H), 1.25-1.44 (2H), 1.38 (3H), 1.43-1.60 (1H), 1.49 (3H), 1.76 (1H), 3.39 (1H), 3.63 (1H), 3.79-4.03 (3H) ppm.

Example 11

(4S)-4-(2-Methyl-3-oxopent-2-yl)-2,2-dimethyl-[1,3]dioxane

The solution of 850 mg (3.93 mmole) of a mixture of the compounds prepared in Example 10 in 63 mL of anhydrous dichloromethane is treated with a molecular sieve (4A, approximately 80 beads), 690 mg of N-methylmorpholino-N-oxide, 70 mg of tetrapropylammonium perruthenate and the mixture is stirred for 16 hours at 23°C under an atmosphere of dry argon. The mixture is evaporated and the obtained crude product is purified by chromatography on approximately 200 mL of fine silica gel with a gradient system of n-hexane and ethyl acetate. Thus, 728 mg (3.39 mmole, 86%) of the compound in the title are isolated as a colorless oil.

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 1.00 (3H), 1.07 (3H), 1.11 (3H), 1.31 (1H), 1.32 (3H), 1.41 (3H), 1.62 (1H), 2.52 (2H), 3.86 (1H), 3.97 (1H), 4.05 (1H) ppm.

Example 12

(3S)-1-(tert.-Butyldiphenylsilyloxy)-2,2-dimethyl-3-hydroxypent-4-ene

A solution of 106.7 g (236 mmole) of the compound prepared according to Example 4 in 1.5 L of anhydrous ethanol is treated under a dry argon atmosphere with 5.9 g of pyridinium-p-toluenesulfonate and is heated for 6 hours at 50°C. After removal of the solvent, the residue is chromatographed on fine silica gel with a mixture of n-hexane and ethyl acetate. Thus, 82.6 g (224 mmole, 95%) of the compound in the title are isolated as a colorless oil, which additionally contains approximately 5 g of ethoxytetrahydropyrane.

¹H-NMR (CDCl₃) of an analytical sample: δ = 0.89 (6H), 1.08 (9H), 3.45 (1H), 3.49 (1H), 3.58 (1H), 4.09 (1H), 5.21 (1H), 5.33 (1H), 5.93 (1H), 7.34-7.51 (6H), 7.63-7.73 (4H) ppm.

Example 13

(4S)-4-((2RS)-3-Methyl-2-hydroxyprop-3-yl)-2,2-dimethyl-[1,3]dioxane

In analogy to Example 10, 450 mg (2.42 mmole) of the compound prepared according to Example 9 are reacted using methylmagnesium bromide. After processing and purification, one isolates 431 mg (2.13 mmole, 88%) of a chromatographically separable mixture of the epimeric compounds in the title as colorless oil.

Example 14

(4S)-4-(3-Methyl-2-oxoprop-3-yl)-2,2-dimethyl-[1,3]dioxane

In analogy to Example 11, 420 mg (2.08 mmole) of the compounds prepared according to Example 13 are reacted. After processing and purification, 388 mg (1.94 mmole, 93%) of the compound in the title are isolated as a colorless oil.

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 1.08 (3H), 1.12 (3H), 1.33 (3H), 1.35 (1H), 1.42 (3H), 1.63 (1H), 2.17 (3H), 3.87 (1H), 3.98 (1H), 4.04 (1H) ppm.

Example 15

(4S)-4-((3RS)-2-Methyl-3-hydroxyhex-2-yl)-2,2-dimethyl-[1,3]dioxane

In analogy to Example 10, 450 mg (2.42 mmole) of the compound prepared according to Example 9 are reacted using n-propylmagnesium bromide. After processing and purification, a total of 244 mg (1.06 mmole, 44%) of a separable mixture of the epimeric compounds in the title as well as 191 mg of the compound in the title of Example 8, are isolated, each as a colorless oil.

¹H-NMR (CDCl₃) nonpolar isomer: δ = 0.87 (3H), 0.89 (3H), 0.94 (3H), 1.25-1.52 (4H), 1.38 (3H), 1.45 (3H), 1.66 (1H), 1.85 (1H), 3.46 (1H), 3.80-4.02 (4H) ppm.

¹H-NMR (CDCl₃) polar isomer: δ = 0.73 (3H), 0.92 (3H), 0.95 (3H), 1.19-1.84 (6H), 1.37 (3H), 1.49 (3H), 3.49 (1H), 3.60 (1H), 3.80-4.03 (3H) ppm.

Example 16**(4S)-4-(2-Methyl-3-oxohex-2-yl)-2,2-dimethyl-[1,3]dioxane**

In analogy to Example 11, 230 mg (1.00 mmole) of the compounds prepared according to Example 15 are reacted. After processing and purification, 185 mg (0.81 mmole, 81%) of the compound in the title are isolated as colorless oil.

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 0.88 (3H), 1.04 (3H), 1.12 (3H), 1.22-1.37 (1H), 1.31 (3H), 1.40 (3H), 1.48-1.71 (3H), 2.46 (2H), 3.83 (1H), 3.96 (1H), 4.04 (1H) ppm.

Example 17**(4R)-4-(2-Methyl-3-oxopent-2-yl)-2,2-dimethyl-[1,3]dioxane**

Starting from L-(+)-pantolactone, in analogy to the method described in Examples 1 to 9 and 12, the compound in the title is prepared through the respective enantiomeric intermediate steps.

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 1.00 (3H), 1.07 (3H), 1.12 (3H), 1.24-1.37 (1H), 1.31 (3H), 1.40 (3H), 1.61 (1H), 2.50 (2H), 3.84 (1H), 3.95 (1H), 4.03 (1H) ppm.

Example 18**(4R)-4-(3-Methyl-2-oxoprop-3-yl)-2,2-dimethyl-[1,3]dioxane**

Starting from L-(+)-pantolactone, in analogy to the method described in Examples 1 to 9 and 12 to 14, the compound in the title is prepared through the respective enantiomeric intermediate steps.

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 1.07 (3H), 1.12 (3H), 1.30-1.39 (1H), 1.33 (3H), 1.43 (3H), 1.62 (1H), 2.17 (3H), 3.86 (1H), 3.96 (1H), 4.03 (1H) ppm.

Example 19**(4R)-4-(2-Methyl-3-oxohex-2-yl)-2,2-dimethyl-[1,3]dioxane**

Starting from L-(+)-pantolactone, in analogy to the method described in Examples 1 to 9, 12, 15 and 16, the compound in the title is prepared through the respective enantiomeric intermediate steps.

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 0.88 (3H), 1.04 (3H), 1.12 (3H), 1.22-1.37 (1H), 1.31 (3H), 1.41 (3H), 1.48-1.72 (3H), 2.47 (2H), 3.84 (1H), 3.96 (1H), 4.05 (1H) ppm.

Example 20**[2S,4S)-2-(2-Cyanophenyl)-4-[2-methyl-1-(tert.-butyldiphenylsilyloxy)-prop-2-yl]-[1,3]-dioxane**

A solution of 1.00 g (2.59 mmole) of the compound prepared in Example 6 in 50 mL of benzene is treated with 850 mg of 2-cyanobenzaldehyde, a spatula-tip of p-toluenesulfonic acid monohydrate and refluxed for 16 hours on a water-separator under a dry argon atmosphere. Then 0.5 mL of triethylamine diluted with ethyl acetate are added, followed by washing with saturated sodium hydrogen carbonate solution and drying over sodium sulfate. After filtration and removal of the solvent, the residue is chromatographed on fine silica gel with a mixture of n-hexane and ethyl acetate. Thus, 1.22 g (2.44 mmole, 94%) of the compound in the title are isolated as a colorless oil.

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 0.99 (6H), 1.05 (9H), 1.47 (1H), 1.98 (1H), 3.34 (1H), 3.63 (1H), 3.96-4.09 (2H), 4.31 (1H), 5.75 (1H), 7.17 (2H), 7.24-7.51 (5H), 7.51-7.74 (7H) ppm.

Example 21**(2S,4S)-2-(2-Cyanophenyl)-4-(2-methyl-1-hydroxyprop-2-yl)-[1,3]dioxane**

In analogy to Example 8, 1.22 g (2.44 mmole) of the compound prepared according to Example 20 is reacted and, after work-up and purification, 593 mg (2.27 mmole, 93%) of the compound in the title are isolated as a colorless oil.

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 0.89 (3H), 0.97 (3H), 1.51 (1H), 2.01 (1H), 2.42 (1H), 3.31 (1H), 3.72 (1H), 3.97 (1H), 4.02 (1H), 4.39 (1H), 5.78 (1H), 7.46 (1H), 7.63 (1H), 7.69 (1H), 7.75 (1H) ppm.

Example 22**(2S,4S)-2-(2-Cyanophenyl)-4-(2-methyl-1-oxopro-2-yl)-[1,3]dioxane**

In analogy to Example 9, 570 mg (2.18 mmole) of the compound prepared according to Example 21 is reacted and, after work-up, 780 mg of the compound in the title are isolated as a yellow oil, which is reacted further without purification.

Example 23**(2S,4S)-2-(2-Cyanophenyl)-4-((3RS)-2-methyl-3-hydroxypent-2-yl)-[1,3]dioxane**

In analogy to Example 10, 780 g (maximum 2.18 mmole) of the crude product prepared according to Example 22 is reacted and, after work-up and purification, 468 mg (1.62 mmole, 74%) of the epimeric compound in the title are isolated as a colorless oil.

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 0.81-1.09 (9H), 1.22-1.43 (1H), 1.43-1.70 (2H), 2.04 (1H), 2.35 (0.55H), 2.89 (0.45H), 3.41-3.59 (1H), 3.89-4.13 (2H), 4.36 (1H), 5.78 (0.45H), 5.81 (0.55H), 7.45 (1H), 7.54-7.78 (3H) ppm.

Example 24**(2S,4S)-2-(2-Cyanophenyl)-4-(2-methyl-3-oxopent-2-yl)-[1,3]dioxane**

In analogy to Example 11, 463 mg (1.60 mmole) of the compound prepared according to Example 23 are reacted and, after work-up and purification, 420 mg (1.46 mmole, 91%) of the compound in the title are isolated as a colorless oil.

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 1.00 (3H), 1.19 (3H), 1.24 (3H), 1.49 (1H), 1.92 (1H), 2.56 (2H), 4.03 (1H), 4.16 (1H), 4.32 (1H), 5.78 (1H), 7.44 (1H), 7.60 (1H), 7.64-7.72 (2H) ppm.

Example 25**(4S,2S)-4-[2-Methyl-1-(tert.-butyldiphenylsilyloxy)-prop-2-yl]-2-phenyl-[1,3]dioxane**

In analogy to Example 20, 1,00 g (2.59 mmole) of the compound prepared according to Example 6 is reacted in 50 mL of toluene using benzaldehyde, and, after work-up and purification, 1.2 g (2.53 mmole, 98%) of the compound in the title are isolated as a colorless oil.

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 0.93 (3H), 1.00 (3H), 1.07 (9H), 1.43 (1H), 1.92 (1H), 3.30 (1H), 3.72 (1H), 3.95 (1H), 4.00 (1H), 4.30 (1H), 5.53 (1H), 7.18 (2H), 7.29-7.49 (9H), 7.61 (2H), 7.67 (2H) ppm.

Example 26**(4S,2S)-4-(2-Methyl-1-hydroxyprop-2-yl)-2-phenyl-[1,3]dioxane**

In analogy to Example 8, 1.20 g (2.53 mmole) of the compound prepared according to Example 25 is reacted and, after work-up and purification, 518 mg (2.19 mmole, 87%) of the compound in the title are isolated as a colorless oil.

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 0.98 (6H), 1.49 (1H), 2.00 (1H), 2.49 (1H), 3.46 (1H), 3.62 (1H), 3.81 (1H), 3.98 (1H), 4.33 (1H), 5.51 (1H), 7.30-7.41 (3H), 7.41-7.51 (2H) ppm.

Example 27

(2S,4S)-4-(2-Methyl-1-oxyprop-2-yl)-2-phenyl-[1,3]dioxane

In analogy to Example 9, 500 mg (2.12 mmole) of the compound prepared according to Example 26 are reacted and, after work-up, 715 mg of the title compound are isolated as a yellow oil, which is reacted further without purification.

Example 28

(2S,4S)-4-((3RS)-2-Methyl-3-hydroxypent-2-yl)-2-phenyl-[1,3]dioxane

In analogy to Example 10, 715 mg (maximum 2.12 mmole) of the crude product prepared according to Example 27 are reacted and, after work-up and purification, 440 mg (1.66 mmole, 79%) of the epimeric compounds in the title are isolated as a colorless oil.

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 0.80-1.10 (9H), 1.23-1.42 (1H), 1.42-1.70 (2H), 1.90-2.16 (1H), 2.92 (0.6H), 3.07 (0.4H), 3.40-3.53 (1H), 3.86 (1H), 3.98 (1H), 4.32 (1H), 5.49 (0.4H), 5.55 (0.6H), 7.28-7.40 (3H), 7.40-7.51 (2H) ppm.

Example 29

(2S,4S)-4-(2-Methyl-3-oxopent-2-yl)-2-phenyl-[1,3]dioxane

In analogy to Example 11, 435 mg (1.65 mmole) of the compound prepared according to Example 28 are reacted and, after work-up and purification, 410 mg (1.56 mmole, 95%) of the compound in the title are isolated as a colorless oil.

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 1.02 (3H), 1.17 (3H), 1.23 (3H), 1.44 (1H), 1.84 (1H), 2.58 (2H), 3.97 (1H), 4.06 (1H), 4.30 (1H), 5.50 (1H), 7.28-7.49 (5H) ppm.

Example 30

(4S)-4-[2-Methyl-1-(tert.-butyldiphenylsilyloxy)-prop-2-yl]-2,2-pentamethylene-[1,3]dioxane

In analogy to Example 20, 1.00 g (2.59 mmole) of the compound prepared according to Example 6 is reacted in 50 mL of toluene using cyclohexanone and, after work-up and

purification, 1.09 g (2.34 mmole, 90%) of the compound in the title are isolated as a colorless oil.

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 0.84 (3H), 0.89 (3H), 0.97-1.10 (10H), 1.20-1.64 (9H), 1.71 (1H), 2.13 (1H), 3.33 (1H), 3.56 (1H), 3.81 (1H), 3.89 (1H), 3.99 (1H), 7.32-7.49 (6H), 7.60-7.74 (4H) ppm.

Example 31

(4S)-4-(2-Methyl-1-hydroxyprop-2-yl)-2,2-pentamethylene-[1,3]dioxane

In analogy to Example 8, 1.09 g (2.34 mmole) of the compound prepared according to Example 30 is reacted and, after work-up and purification, 470 mg (2.06 mmole, 88%) of the compound in the title are isolated as a colorless oil.

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 0.88 (3H), 0.94 (3H), 1.24-1.71 (10H), 1.81 (1H), 2.18 (1H), 3.09 (1H), 3.39 (1H), 3.60 (1H), 3.80 (1H), 3.87 (1H), 4.02 (1H) ppm.

Example 32

(4S)-4-(2-Methyl-1-oxoprop-2-yl)-2,2-pentamethylene-[1,3]dioxane

In analogy to Example 9, 450 mg (1.97 mmole) of the compound prepared according to Example 31 is reacted and, after work-up, 678 mg of the compound in the title are isolated as a yellow oil which is reacted further without purification.

Example 33

(4S)-4-(2-Methyl-3-hydroxypent-2-yl)-2,2-pentamethylene-[1,3]dioxane

In analogy to Example 10, 678 mg (maximum 1.97 mmole) of the crude product prepared according to Example 32 is reacted and, after work-up and purification, 391 mg (1.54 mmole, 77%) of the epimeric compounds in the title are isolated as a colorless oil.

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 0.70-1.08 (9H), 1.23-1.98 (13H), 2.01-2.13 (1H), 3.37-3.50 (1H), 3.61 (0.5H), 3.80-4.06 (3.5H) ppm.

Example 34

(4S)-(2-Methyl-3-oxopent-2-yl)-2,2-pentamethylene-[1,3]dioxane

In analogy to Example 11, 386 mg (1.51 mmole) of the compound prepared according to Example 33 are reacted and, after work-up and purification, 376 mg (1.48 mmole, 98%) of the compound in the title are isolated as a colorless oil.

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 1.01 (3H), 1.09 (3H), 1.17 (3H), 1.22-1.38 (3H), 1.40-1.72 (8H), 2.15 (1H), 2.57 (2H), 3.81 (1H), 3.92-4.07 (2H) ppm.

Example 35

(4S)-4-[2-Methyl-1-(tert.-butyldiphenylsilyloxy)-prop-2-yl]-2,2-tetramethylene-[1,3]dioxane

In analogy to Example 20, 1.00 g (2.59 mmole) of the compound prepared according to Example 6 in 50 mL of toluene is reacted using cyclopentanone and, after work-up and purification, 997 mg (2.20 mmole, 85%) of the compound in the title are isolated as a colorless oil.

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 0.84 (3H), 0.88 (3H), 0.99-1.10 (10H), 1.30 (1H), 1.50-1.99 (8H), 3.23 (1H), 3.60 (1H), 3.80-3.98 (3H), 7.31-7.49 (6H), 7.61-7.73 (4H) ppm.

Example 36

(4S)-4-(2-Methyl-1-hydroxyprop-2-yl)-2,2-tetramethylene-[1,3]dioxane

In analogy to Example 8, 997 mg (2.20 mmole) of the compound prepared according to Example 35 are reacted and, after work-up and purification, 415 mg (1.94 mmole, 88%) of the compound in the title are isolated as a colorless oil.

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 0.90 (6H), 1.36 (1H), 1.53-2.02 (9H), 2.93 (1H), 3.39 (1H), 3.55 (1H), 3.70 (1H), 3.87 (1H), 3.96 (1H) ppm.

Example 37

(4S)-4-(2-Methyl-1-oxoprop-2-yl)-2,2-tetramethylene-[1,3]dioxane

In analogy to Example 9, 400 mg (1.87 mmole) of the compound prepared according to Example 36 are reacted and, after work-up, 611 mg of the compound in the title are isolated as a yellow oil, which is further reacted without purification.

Example 38

(4S)-4-(2-Methyl-3-hydroxypent-2-yl)-2,2-tetramethylene-[1,3]dioxane

In analogy to Example 10, 611 mg (maximum 1.87 mmole) of the compound prepared according to Example 37 are reacted, and, after work-up and purification, 353 mg (1.46 mmole, 78%) of the epimeric compounds in the title are isolated as a colorless oil.

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 0.71-1.09 (9H), 1.20-1.44 (2H), 1.44-1.78 (5H), 1.78-2.02 (5H), 3.32-3.44 (1H), 3.51-3.60 (1H), 3.76 (1H), 3.80-4.02 (2H) ppm.

Example 39

(4S)-4-(2-Methyl-3-oxopent-2-yl)-2,2-tetramethylene-[1,3]dioxane

In analogy to Example 11, 348 mg (1.44 mmole) of the compound prepared according to Example 38 are reacted, and, after work-up and purification, 332 mg (1.38 mmole, 96%) of the compound in the title are obtained as a colorless oil.

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 1.00 (3H), 1.07 (3H), 1.17 (3H), 1.31 (1H), 1.50-2.00 (9H), 2.52 (2H), 3.84 (1H), 3.88-3.99 (2H) ppm.

Example 40

1,1-Cyclobutanedimethanol

To a solution of 20 g (99.9 mmole) of 1,1-cyclobutanedicarboxylic acid diethyl ester in 200 mL of absolute tetrahydrofuran, 170 mL of a 1.2 molar solution of diisobutyl-aluminum hydride are added dropwise at 0°C. The mixture is stirred further for one hour at 0°C and then 30 mL of water are added. It is filtered through Celite. The filtrate is dried with sodium sulfate and evaporated in vacuum. The obtained crude product (9.9 g, 85.2 mmole, 85%) is used in the next step without any purification.

Example 41

1-[[[Dimethyl(1,1-dimethylethyl)silyl]oxy]methyl]cyclobutanemethanol

To a suspension of 3.4 g of sodium hydride (60% in oil) in 35 mL of absolute tetrahydrofuran, a solution of 9.9 g (85 mmole) of the compound prepared according to Example 40 in 100 mL of absolute tetrahydrofuran are added at 0°C. Stirring is continued for 30 minutes and then a solution of 12.8 g of *tert.*-butyldimethylsilyl chloride in 50 mL of tetrahydrofuran is added. The mixture is stirred for another hour at 25°C and then the reaction mixture is poured into saturated aqueous sodium hydrogen carbonate solution. The mixture is extracted with ethyl acetate. The organic phase is washed with saturated sodium chloride solution and dried over sodium sulfate. After removal of the solvent in vacuum, the obtained crude product is purified by column chromatography on silica gel with a mixture of hexane/ethyl acetate. Thus, 13.5 g (58.6 mmole, 69%) of the compound in the title are obtained.

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 0.04 (6H), 0.90 (9H), 1.70-2.00 (6H), 3.70 (4H) ppm.

Example 42**1-[[[Dimethyl(1,1-dimethylethyl)silyl]oxy]methyl]cyclobutanecarbaldehyde**

Oxalyl chloride, 8 mL, is dissolved in 100 mL of dichloromethane. It is cooled to -78°C and 13 mL of dimethylsulfoxide are added. Stirring is continued for 3 minutes and then a solution of 13.5 g (58.6 mmole) of the compound prepared according to Example 41 in 80 mL of dichloromethane are added. After another 15 minutes of stirring time, 58 mL of triethylamine are added dropwise. Then the mixture is allowed to warm up to 0°C. The reaction mixture is poured into saturated sodium hydrogen carbonate solution. This is extracted with dichloromethane. Then the mixture is allowed to warm up to 0°C. The reaction mixture is poured into saturated sodium hydrogen carbonate solution. This is extracted with dichloromethane, the organic phase is washed with saturated sodium chloride solution, dried over sodium sulfate and evaporated in vacuum. After chromatography of the crude product on silica gel with a mixture of hexane/ethyl acetate, 7.7 g (33.7 mmole, 58%) of the compound in the title are obtained.

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 9.70 s (1H), 3.83 s (2H), 2.20-2.30 m (2H), 1.85-2.00 m (4H), 0.90 s (9H), 0.03 s (6H) ppm.

Example 43

[1R-[1 α (R*),2B]]-2-Phenylcyclohexyl 3-[1-[[[dimethyl(1,1-dimethylethyl)silyl]oxy]methyl]-cyclobutyl]-3-hydroxypropanoate (A) and

[1R-[1 α (S*),2B]]-2-Phenylcyclohexyl 3-[1-[[[dimethyl(1,1-dimethylethyl)silyl]oxy]methyl]-cyclobutyl]-3-hydroxypropanoate (B)

Starting from 7.2 mL of diisopropylamine and butyllithium (32 mL of a 1.6 molar solution in hexane), lithium diisopropylamide was prepared in absolute tetrahydrofuran. Then, at -78°C, a solution of 11.2 g (1R-*trans*)-2-phenylcyclohexyl acetate in 100 mL of absolute tetrahydrofuran is added and the mixture is stirred at this temperature for 30 minutes. Then a solution of 7.7 g (33.7 mmole) of the compound prepared according to Example 42 in 50 mL of tetrahydrofuran are added. The mixture is stirred for 1.5 hours at -78°C and then it is poured into saturated aqueous ammonium chloride solution. This is extracted with ethyl acetate, the organic phase is washed with saturated sodium chloride solution, dried over sodium sulfate and is evaporated in vacuum. After chromatography of the crude product on silica gel by column chromatography with a mixture of hexane/ethyl acetate, 6.34 g (14.2

mmole, 42%) of the compound A in the title and 4.22 g (9.4 mmole, 28%) of compound B in the title are obtained.

¹H-NMR (CDCl₃) of A: δ = 0.04 (6H), 0.98 (9H), 2.69 (1H), 3.08 (1H), 3.60 (1H), 3.67 (1H), 3.78-3.84 (1H), 4.97 (1H), 7.15-7.30 (5H) ppm.

¹H-NMR (CDCl₃) of B: δ = 0.03 (6H), 0.90 (9H), 2.68 (1H), 2.80 (1H), 3.56 (2H), 3.68-3.72 (1H), 4.99 (1H), 7.18-7.30 m (5H) ppm.

Example 44

(S)-1-[1-[[[Dimethyl(1,1-dimethylethyl)silyl]oxy]methyl]cyclobutyl]-1,3-propanediol

To a solution of 1 g (2.24 mmole) of compound A prepared according to Example 43 in 10 mL of absolute toluene, 4 mL of a 1.2 molar solution of diisobutylaluminum hydride in toluene are added dropwise at 0°C. The mixture is stirred for 1.5 hours at 0°C and then 5 mL of water are added. The mixture is filtered through Celite. The filtrate is dried over sodium sulfate and evaporated in vacuum. After chromatography of the crude product on silica gel in a column with a mixture of hexane/ethyl acetate, 370 mg (1.35 mmole, 60%) of the compound in the title are obtained.

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 0.05 (6H), 0.90 (9H), 1.55-1.60 (2H), 1.80 (2H), 1.90 (3H), 2.10 (1H), 3.75 (1H), 3.85-3.95 (4H) ppm.

Example 45

(S)-2,2-Dimethyl-4-[1-[[[dimethyl(1,1-dimethylethyl)silyl]oxy]methyl]cyclobutyl]-1,3-dioxane

The compound prepared according to Example 44, 370 mg (1.35 mmole), is dissolved in 10 mL of acetone. A spatula tip of p-toluenesulfonic acid is added and the mixture is stirred for 2 hours at 25°C. Then the reaction mixture is poured into saturated sodium hydrogen carbonate solution. The mixture is extracted with ethyl acetate, the organic phase is washed with saturated sodium chloride solution, dried over sodium sulfate and evaporated in vacuum. After column chromatography on silica gel with a mixture of hexane/ethyl acetate, 338 mg (1.07 mmole, 79%) of the compound in the title are obtained.

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 0.03 (6H), 0.88 (9H), 1.38 (3H), 1.42 (3H), 1.50-1.80 (4H), 2.00 (1H), 3.52 (1H), 3.62 (1H), 3.85-4.00 (3H) ppm.

Example 46

(R)-1-[1-[[[Dimethyl(1,1-dimethylethyl)silyl]oxy]methyl]cyclobutyl]-1,3-propanediol

In analogy to Example 44, 700 mg (1.57 mmole) of compound B prepared according to Example 43 are reacted, and, after work-up and purification, 250 mg (0.91 mmole, 58%) of the compound in the title are obtained.

The ¹H-NMR spectrum is superimposable with that described in Example 44.

Example 47

(R)-2,2-Dimethyl-4-[1-[[[dimethyl(1,1-dimethylethyl)silyl]oxy]methyl]cyclobutyl]-1,3-dioxane

In analogy to Example 45, 250 mg (0.91 mmole) of the compound prepared according to Example 46 is reacted, and, after work-up and purification, 228 mg (0.72 mmole, 60%) of the compound in the title are obtained.

The ¹H-NMR spectrum is superimposable with that described in Example 45.

Example 48

1-[1-[[[Dimethyl(1,1-dimethylethyl)silyl]oxy]methyl]cyclobutyl]-1,3-propanediol

In analogy to Example 44, 500 mg (1.12 mmole) of a mixture of compounds A and B, prepared according to Example 43, are reacted, and, after work-up and purification, 190 mg (0.69 mmole, 62%) of the compound in the title are obtained.

The ¹H-NMR spectrum is superimposable with that described in Example 44.

Example 49

2,2-Dimethyl-4-[1-[[[dimethyl(1,1-dimethylethyl)silyl]oxy]methyl]cyclobutyl]-1,3-dioxane

In analogy to Example 45, 190 mg (0.69 mmole) of the compound prepared according to Example 48 are reacted, and, after work-up and purification, 171 mg (0.54 mmole, 79%) of the compound in the title are obtained.

The ¹H-NMR spectrum is superimposable with that described in Example 45.

Example 50

[1*R*-[1 α (3*S*^{*}),2*B*]]-2-Phenylcyclohexyl-3-[1-[[[dimethyl(1,1-dimethylethyl)silyl]oxy]-methyl]cyclobutyl]-3-[(tetrahydro-2*H*-pyran-2-yl)oxy]propanoate

In analogy to Example 1, 460 mg (1.03 mmole) of the compound prepared according to Example 43 is reacted, and, after work-up and purification, 398 mg (0.75 mmole, 73%) of the compound in the title are isolated as a colorless oil.

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 0.01 (6H), 0.89 (9H), 1.24-1.97 (19H), 2.15-2.27 (3H), 2.66 (1H), 3.12 (1H), 3.50 (2H), 3.58 (1H), 3.98 (1H), 4.52 (1H), 4.87 (1H), 7.09-7.27 (5H) ppm.

Example 51

(*S*)-3-[1-[[[Dimethyl(1,1-dimethylethyl)silyl]oxy]methyl]cyclobutyl]-3-[(tetrahydro-2*H*-pyran-2-yl)oxy]propanoic acid

Potassium tert.-butylate, 420 mg (3.75 mmole), is suspended in 5 mL of diethyl ether.

Then, 16 μ L of water are added and stirring is continued for 5 minutes. Then a solution of 398 mg (0.75 mmole) of the compound prepared according to Example 50 in 5 mL of diethyl ether are added. Stirring is continued for 3 hours. Then the reaction mixture is diluted with water and neutralized with 10% hydrochloric acid. It is extracted with dichloromethane, the organic phase is washed with saturated aqueous sodium chloride solution, dried over sodium sulfate and evaporated in vacuum. Column chromatography of the crude product on silica gel with a mixture of hexane/ethyl acetate gives 112 mg (0.3 mmole).

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 0.01 (6H), 0.90 (9H), 1.30-2.25 (10H), 3.12 (1H), 3.50 (2H), 3.58 (1H), 3.98 (1H), 4.45 (1H) ppm.

After cleaving off the silyl protective group by oxidation, the reaction product can be converted to the aldehyde analogously to Example 9, reacted analogously to Example 10 with an organometallic compound, such as, for example, XMgCHR^{5a}R^{5b}, for example, with ethyl magnesium bromide, and converted into compounds according to Claim 1 by subsequent oxidation of the obtained alcohol mixture analogously to Example 11.

If, in Example 40, the starting material, 1,1-cyclobutanedicarboxylic acid ethyl ester is replaced by other 2-substituted or 2,2-disubstituted malonic ester derivatives, for example, the following compounds can be prepared in analogy to Examples 9, 10 and 40-51:

R ^{4a}	R ^{4b}	R ^{5a}	R ^{5b}
-(CH ₂) ₂ -		H	CH ₃
-(CH ₂) ₂ -		H	CH ₂ -CH ₃
-(CH ₂) ₂ -		H	(CH ₂) ₂ -CH ₃
-(CH ₂) ₂ -		H	CH ₂ -C ₆ H ₅
-(CH ₂) ₂ -		H	(CH ₂) ₂ -C ₆ H ₅
-(CH ₂) ₂ -		CH ₃	CH ₃
-(CH ₂) ₂ -		CH ₃	CH ₂ -CH ₃
-(CH ₂) ₃ -		H	CH ₃
-(CH ₂) ₃ -		H	CH ₂ -CH ₃
-(CH ₂) ₃ -		H	(CH ₂) ₂ -CH ₃
-(CH ₂) ₃ -		H	CH ₂ -C ₆ H ₅
-(CH ₂) ₃ -		H	(CH ₂) ₂ -C ₆ H ₅
-(CH ₂) ₃ -		CH ₃	CH ₃
-(CH ₂) ₃ -		CH ₃	CH ₂ -CH ₃
-(CH ₂) ₄ -		H	CH ₃
-(CH ₂) ₄ -		H	CH ₂ -CH ₃
-(CH ₂) ₄ -		H	(CH ₂) ₂ -CH ₃
-(CH ₂) ₄ -		H	CH ₂ -C ₆ H ₅
-(CH ₂) ₄ -		H	(CH ₂) ₂ -C ₆ H ₅
-(CH ₂) ₄ -		CH ₃	CH ₃
-(CH ₂) ₄ -		CH ₃	CH ₂ -CH ₃
CH ₃	CH ₃	H	CH ₃
CH ₃	CH ₃	CH ₂ -CH ₃	CH ₂ -CH ₃
CH ₃	CH ₃	H	(CH ₂) ₂ -CH ₃
CH ₃	CH ₃	H	CH ₂ -C ₆ H ₅
CH ₃	CH ₃	H	(CH ₂) ₂ -C ₆ H ₅
CH ₂ -CH ₃	CH ₂ -CH ₃	H	CH ₃
CH ₂ -CH ₃	CH ₂ -CH ₃	H	CH ₂ -CH ₃
CH ₂ -CH ₃	CH ₂ -CH ₃	H	(CH ₂) ₂ -CH ₃
CH ₂ -CH ₃	CH ₂ -CH ₃	H	CH ₂ -C ₆ H ₅
CH ₂ -CH ₃	CH ₂ -CH ₃	H	(CH ₂) ₂ -C ₆ H ₅
CH ₃	CH ₂ -CH ₃	H	CH ₃
CH ₃	CH ₂ -CH ₃	H	CH ₂ -CH ₃
CH ₃	CH ₂ -CH ₃	H	(CH ₂) ₂ -CH ₃
CH ₃	CH ₂ -CH ₃	H	CH ₂ -C ₆ H ₅
CH ₃	CH ₂ -CH ₃	H	(CH ₂) ₂ -C ₆ H ₅

Example 52**(3S)-4,4-Dimethyl-5-oxo-3-(tetrahydropyran-2-yloxy)-pent-1-ene**

In analogy to Example 9, 5.0 g (23.3 mmole) of the compound prepared according to Example 3 are reacted, and, after work-up, 6.1 g of the compound in the title is isolated as a colorless oil, which is reacted further without purification.

Example 53**(3S,5RS)-4,4-Dimethyl-5-hydroxy-3-(tetrahydropyran-2-yloxy)-hept-1-ene**

In analogy to Example 10, 6.1 g (maximum 23.3 mmole) of the crude product prepared according to Example 52 are reacted, and, after work-up and purification, 1.59 g (6.56 mmole, 28%) of the nonpolar diastereomer as well as 1.67 g (6.89 mmole, 30%) of the polar diastereomer are isolated, each as a colorless oil.

¹H-NMR (CDCl₃) nonpolar isomer: δ = 0.79 (3H), 0.84 (3H), 1.03 (3H), 1.23-1.62 (6H), 1.62-1.88 (2H), 3.41-3.58 (2H), 3.88-4.01 (2H), 4.08 (1H), 4.47 (1H), 5.20 (1H), 5.29 (1H), 5.78 (1H) ppm.

¹H-NMR (CDCl₃) polar isomer: δ = 0.78 (3H), 0.93 (3H), 1.01 (3H), 1.38 (1H), 1.47-1.85 (7H), 3.39-3.57 (3H), 3.90 (1H), 4.04 (1H), 4.62 (1H), 5.21 (1H), 5.32 (1H), 5.69 (1H) ppm.

Example 54**(3S,5S)-4,4-Dimethyl-3-(tetrahydropyran-2-yloxy)-heptane-1,5-diol and/or (3S,5R)-4,4-dimethyl-3-(tetrahydropyran-2-yloxy)-heptane-1,5-diol**

In analogy to Example 5, 1.59 g (6.56 mmole) of the nonpolar alcohol prepared according to Example 53 are reacted, and, after work-up, 1.14 g (4.38 mmole, 67%) of the compound in the title are isolated as a colorless oil.

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 0.78 (6H), 1.01 (3H), 1.28 (1H), 1.36-1.64 (6H), 1.64-1.93 (4H), 3.41-3.55 (2H), 3.61-3.82 (2H), 3.87 (1H), 3.99 (1H), 4.28 (1H), 4.56 (1H) ppm.

Example 55**(3S,5R or 5S)-1-Benzoyloxy-4,4-dimethyl-3-(tetrahydropyran-2-yloxy)-heptan-5-ol**

The solution of 1.04 g (3.99 mmole) of the compound prepared according to Example 54 in 20 mL of anhydrous pyridine is treated in a dry argon atmosphere with 476 μ L of benzoyl chloride, followed by stirring for 16 hours at 23°C. The mixture is poured into a saturated

sodium hydrogen carbonate solution, extracted with dichloromethane and dried over sodium sulfate. The residue obtained after filtration and removal of the solvent is purified by chromatography on approximately 300 mL of fine silica gel with a gradient system of n-hexane and ethyl acetate. Thus, 785 mg (2.15 mmole, 54%) of the compound in the title as a colorless oil as well as 352 mg of starting material are isolated.

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 0.83 (6H), 1.04 (3H), 1.31 (1H), 1.38-1.58 (5H), 1.74-1.99 (3H), 2.12 (1H), 3.40 (1H), 3.52 (1H), 3.90-4.03 (2H), 4.28-4.56 (4H), 7.45 (2H), 7.58 (1H), 8.05 (2H) ppm.

Example 56

(3S)-1-Benzoyloxy-4,4-dimethyl-3-(tetrahydropyran-2-yloxy)-heptan-5-one

In analogy to Example 11, 780 mg (2.14 mmole) of the compound prepared according to Example 55 is reacted, and, after work-up and purification, 641 mg (1.77 mmole, 83%) of the compound in the title are obtained as a colorless oil.

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 1.02 (3H), 1.11 (3H), 1.23 (3H), 1.40-1.56 (4H), 1.65-1.87 (3H), 1.93 (1H), 2.59 (2H), 3.36 (1H), 3.80 (1H), 4.13 (1H), 4.32 (1H), 4.45 (1H), 4.53 (1H), 7.45 (2H), 7.58 (1H), 8.05 (2H) ppm.

Example 57

(3S)-1-Hydroxy-4,4-dimethyl-3-(tetrahydropyran-2-yloxy)-heptan-5-one

A solution of 636 mg (1.75 mmole) of the compound prepared according to Example 56 in 25 mL of methanol is treated with 738 mg of potassium carbonate and the mixture is stirred for 2 hours at 23°C. Dichloromethane is added, the mixture filtered, washed with water and the organic phase dried over sodium sulfate. The residue obtained after filtration and removal of the solvent is purified by chromatography on approximately 100 mL of fine silica gel with an n-hexane and ethyl acetate gradient system. Thus, 311 mg (1.20 mmole, 69%) of the compound in the title are isolated as a colorless oil.

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 0.98 (3H), 1.07 (3H), 1.18 (3H), 1.44-1.90 (10H), 2.00 (1H), 3.50-3.68 (2H), 3.74 (1H), 3.83-4.06 (2H), 4.79 (1H) ppm.

Preparation of the building blocks having general formula A" with 2-oxazolidinone auxiliary group

Starting products

A) 2,2-Dimethyl-3-oxopentanal

Aa) 4-(2-Methylprop-1-enyl)morpholine

In a 250 mL three-neck round-bottom flask, 43.6 g of morpholine are placed. While cooling in an ice bath, 46 mL of isobutyraldehyde are added dropwise at a temperature of 5°C within 20 minutes. A strong increase in temperature was observed (strongly exothermic reaction). After completion of the addition, the batch is refluxed for 4 hours through a water separator. The volume of the water separator is filled with isobutyraldehyde. Thus 7.5 mL of H₂O are separated. After completion of the reaction, the reaction mixture is distilled in vacuum.

Oil bath temperature: 85°C-90°C

Main run m = 58.37 g, 82.03%

Boiling point: 59°C at 11 mbar

Yield: 58.37 g, 82.03 % Aa)

A) 2,2-Dimethyl-3-oxopentanal

In a 1000 mL three-neck round-bottom flask, a solution of 77.14 g of propionic acid chloride in 200 mL ether p.a. is placed. Cooling in an ice bath, a solution of 117.73 g of the compound obtained under Aa) in 200 mL of ether p.a. is added dropwise in 30 minutes at a reaction temperature of 6°C. A white precipitate is formed. After completion of the addition, the batch is boiled under reflux for 5 hours and then stirred overnight at room temperature. The obtained white precipitate, which is sensitive to moisture, is filtered off under suction, washed with ether and dried in the vacuum of an oil pump.

Crude product: m = 65.26 g hydrochloride

A post-precipitation is observed in the filtrate.

Crude product m = 35.49 g, total: m = 100.75 g.

The 100.75 g of hydrochloride are dissolved in 150 mL of H₂O. Then the water phase is adjusted to pH 0.5 with NaHCO₃, and extracted with ether 4 times using 150 mL each time.

The organic phase is washed once with brine and then dried over Na₂SO₄. The ether is

distilled off at normal pressure and the residue is distilled in vacuum through a small Vigreux column (6 theoretical plates).

Main run: $m = 29.65 \text{ g}$, 27.75%

Boiling point: 62°C for 15 mbar

Yield: 29.65 g , 27.75% A)

B) 2,2-Dimethyl-3-oxobutanal

The procedure is analogous to A).

Batch: $58.37 \text{ g} = 413.36 \text{ mmole}$ of Aa), $M = 141.21 \text{ g/mole}$

100 mL of diethyl ether, p.a.

$32.45 \text{ g} = 413.38 \text{ mmole}$ of acetyl chloride,

$M = 078.5 \text{ g/mole} = 1.104 \text{ g/mL}$

100 mL of diethyl ether, p.a.

stirred over the weekend at room temperature.

The crude product $m = 72.07 \text{ g}$ hydrochloride

For work-up, see Ab)

Oil bath temperature: 75°C to 80°C

Main run: $m = 18.75 \text{ g}$, 39.74%

Boiling point: 50°C at 11 mbar

Yield: $m = 18.7 \text{ g}$, 39.6% B)

C) 1-(1-Oxopropyl)cyclobutanecarbaldehyde

Ca) 1,1-Cyclobutanedicarboxylic acid diethyl ester

To a solution of 20 g (100 mmole) of 1,1-cyclobutanedicarboxylic acid diethyl ester in 200 mL of absolute tetrahydrofuran, 170 mL of a 1.2 molar solution of diisobutylaluminum hydride are added dropwise at 0°C . The mixture is stirred for another hour at 0°C and then 30 mL of water are added. It is filtered through Celite. The filtrate is dried with sodium sulfate and evaporated in vacuum. The obtained crude product (9.9 g) is used in the next step without purification.

Cb) 1-[[[Dimethyl(1,1-dimethylethyl)silyl]oxymethyl]cyclobutanemethanol

To a suspension of 3.4 g of sodium hydride (60% in oil, 85 mmole) in 35 mL of absolute tetrahydrofuran, a solution of 9.9 g Ca (85 mmole) in 100 mL of absolute tetrahydrofuran

are added at 0°C. Stirring is continued for 30 minutes and then a solution of 12.8 g of *tert.*-butyldimethylsilyl chloride (85 mmole) in 50 mL of tetrahydrofuran is added. The mixture is stirred for another hour at 25°C and then the reaction mixture is poured into saturated aqueous sodium hydrogen carbonate solution. It is extracted with ethyl acetate. The organic phase is washed with saturated sodium chloride solution and dried over sodium sulfate. After removal of the solvent in vacuum, the obtained crude product is purified by column chromatography on silica gel with a mixture of hexane/ethyl acetate. Thus, 13.5 g (69%) of the compound in the title are obtained.

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 0.04 (6H), 0.90 (9H), 1.70-2.00 (6H), 3.70 (4H) ppm.

Cc) 1-[[[Dimethyl(1,1-dimethylethyl)silyl]oxymethyl]cyclobutanecarbaldehyde

Oxalyl chloride, 8 mL, is dissolved in 100 mL of dichloromethane. It is cooled to -78°C and 13 mL of dimethylsulfoxide are added. Stirring is continued for 3 minutes and then a solution of 13.5 g of Cb) (58.6 mmole) in 80 mL of dichloromethane are added. After another 15 minutes of stirring, 58 mL of triethylamine are added dropwise. Then the mixture is allowed to warm to 0°C. Then the reaction mixture is poured into saturated sodium hydrogen carbonate solution. It is extracted with dichloromethane, the organic phase is washed with saturated sodium chloride solution, dried over sodium sulfate and evaporated in vacuum. After chromatography of the crude product on silica gel with a mixture of hexane/ethyl acetate, 7.7 g (58%) of the compound in the title are obtained.

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 0.03 (6H), 0.90 (9H), 1.85-2.00 (4H), 2.20-2.30 (2H), 3.83 (2H), 9.70 (1H) ppm.

Cd) 1-[[[Dimethyl(1,1-dimethylethyl)silyl]oxymethyl]-α-ethylcyclobutanemethanol

A solution of 7.7 g (33.7 mmole) of the compound described under Cc) in 80 mL of tetrahydrofuran is added dropwise at 0°C to 20 mL of a 2 molar solution of ethylmagnesium chloride (40 mmole) in tetrahydrofuran. Stirring is continued for 30 minutes at 0°C and the reaction mixture is then poured into saturated ammonium chloride solution. Extraction is done with ethyl acetate. The organic phase is washed with saturated sodium chloride solution and dried over sodium sulfate. After removal of the solvent, the obtained product is purified by column chromatography on silica gel. Thus, 7.93 g (91.5%) of the compound in the title are obtained.

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 0.09 s (6H), 0.90 s (9H), 1.05 (3H), 1.30-1.50 (3H), 1.70-1.90 (4H), 2.09 (1H), 3.19 (1H), 3.46 (1H), 3.72 (1H), 3.85 (1H) ppm.

Ce) 1-[1-[[[Dimethyl(1,1-dimethylethyl)silyl]oxy]methyl]cyclobut-1-yl]-1-propanone

To 3.76 mL (43.8 mmole) of oxalyl chloride in 80 mL of dichloromethane, 6 mL (85.7 mmole) dimethylsulfoxide are added at -78°C. Stirring is continued for 3 minutes and then a solution of 7.93 g (30.7 mmole) of the compound described under Cd) in 80 mL of dichloromethane is added. Stirring is continued for another 15 minutes at -78°C. Then a mixture of 19 mL (136 mmole) of triethylamine and 40 mL of dichloromethane is added dropwise. The mixture is allowed to heat up to -25°C and is stirred at this temperature for 30 minutes. Then the reaction mixture is poured into saturated, ice-cold sodium hydrogen carbonate solution. Extraction is done with dichloromethane. The organic phase is washed with saturated sodium chloride solution and dried over sodium sulfate. After removal of the solvent, the obtained crude product is filtered through silica gel. Thus, 7.87 g (100%) of the compound in the title are obtained.

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 0.05 (6H), 0.88 (9H), 1.04 (3H), 1.82-1.95 (4H), 2.33-2.47 (2H), 2.45-2.54 (2H), 3.81 (2H) ppm.

Cf) 1-[1-(Hydroxymethyl)cyclobut-1-yl]-1-propanone

The compound described under Ce), 7.87 g (30.7 mmole), is dissolved in 100 mL of tetrahydrofuran. Then 15 mL of a 1 molar solution of tetrabutylammonium fluoride is added and the mixture is stirred for 12 hours at 25°C. Then the reaction mixture is poured into saturated sodium hydrogen carbonate solution. Extraction is done with ethyl acetate. The organic phase is washed with saturated sodium chloride solution and dried over sodium sulfate. After removal of the solvent, the obtained crude product is purified by column chromatography on silica gel. Thus, 3.19 g (73.4%) of the compound in the title are obtained.

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 1.07 (3H), 1.86-2.08 (4H), 2.32-2.40 (2H), 2.55-2.65 (2H), 3.88 (2H) ppm.

C) 1-(1-Oxopropyl)cyclobutanecarbaldehyde

Analogous to Example Ce), starting from 3.19 g (22.4 mmole) of the compound described under Cf), 3.14 g (100%) of the compound in the title are obtained by oxidation.

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 1.07 (3H), 1.85-2.00 (2H), 2.40-2.53 (6H), 9.70 (1H) ppm.

Example 1:

(R-4,4-Dimethyl-3-[3-[[dimethyl(1,1-dimethylethyl)silyl]oxy]-5-oxo-heptanoic acid

To a solution of 190 mg of the silyl ether described under Example 1c) in 2.5 mL of a mixture of tetrahydrofuran and water in the ratio of 4:1, 0.17 mL of 30% hydrogen peroxide solution are added at 0°C. After 5 minutes of stirring, a solution of 15.8 mg of lithium hydroxide in 0.83 mL of water is added and the reaction mixture is stirred for 3 hours at 25°C. Then a solution of 208 mg of sodium sulfite in 1.24 mL of water is added and extraction is done with 10 mL of methylene chloride. The aqueous phase is adjusted to pH = 1 with 5 N hydrochloric acid and extracted three times using 10 mL of ethyl acetate each time. After drying over sodium sulfate and filtration, it is evaporated in vacuum. In addition, the above methylene chloride phase is washed with 5 N hydrochloric acid and then this aqueous phase is extracted three times using 10 mL of ethyl acetate each time.

After drying over sodium sulfate and filtration, the mixture is evaporated in vacuum and an additional amount of crude product is obtained. The combined residues thus obtained are purified by chromatography on silica gel. With hexane/0-50% ethyl acetate, in addition to 70 mg of (4R,5S)-4-methyl-5-phenyloxazolidin-2-one, 93 mg of the compound in the title are obtained as a colorless oil. $[\alpha]_D = +15.5^\circ$ (CHCl₃)

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 0.03-0.08 (6H), 0.86 (9H), 1.01 (3H), 1.10 (3H), 1.15 (3H), 2.35 (1H), 2.4-2.7 (3H), 4.48 (1H) ppm.

1a) (4R,5S)-3-(Bromoacetyl)-4-methyl-5-phenyloxazolidin-2-one

To a solution of 30.1 g of (4R,5S)-4-methyl-5-phenyloxazolidin-2-one in 500 mL of tetrahydrofuran, 117 mL of a 1.6 molar solution of butyllithium in hexane are added within 30 minutes at -70°C under nitrogen. Then a solution of 26.8 g of bromoacetyl chloride in 250 mL of tetrahydrofuran is added dropwise, so that the temperature does not exceed -65°C. After stirring for 1.75 hours at -70°C, a saturated ammonium chloride solution is added, followed by 60 mL of a saturated sodium hydrogen carbonate solution and the mixture is allowed to reach a temperature of 25°C. After separation of the phases, the aqueous phase is extracted twice using 100 mL of ether each time. The combined organic phases are washed with half-concentrated sodium chloride solution, dried over sodium sulfate and, after

filtration, evaporated in vacuum. The residue thus obtained is purified by chromatography on silica gel. Using hexane/0-50% ether, 34.8 g of the compound in the title are obtained as a colorless oil.

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 0.95 (3H), 4.57 (2H), 4.80 (2H), 5.76 (2H), 7.2-7.5 (5H) ppm.

1b) [4R-[3(R*),4α,5α]]-3-[4,4-Dimethyl-1,5-dioxo-3-hydroxyheptyl]-4-methyl-5-phenyloxazolidin-2-one

To a suspension of 5.0 g of anhydrous chromium(II) chloride in 60 mL of tetrahydrofuran, 218 mg of lithium iodide are added under argon. Then a mixture of 2.09 g of 2,2-dimethyl-3-oxo-pentanal, which is known from the literature (see under "Starting Products" Ab) and 5.34 g of the bromine compound prepared above is added in 10 mL of tetrahydrofuran.

After 2 hours of reaction time, 30 mL of saturated sodium chloride solution is added and the mixture is stirred for 15 minutes. The aqueous phase is extracted three times using 200 mL of ether each time. The combined organic phases are washed with half-concentrated sodium chloride solution, dried over sodium sulfate and evaporated in vacuum after filtration. The residue thus obtained is purified by chromatography on silica gel. With hexane/0-30% ethyl acetate, 1.55 g of the compound in the title are obtained as a colorless oil.

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 0.92 (3H), 1.06 (3H), 1.18 (3H), 1.23 (3H), 2.58 (2H), 3.07 (2H), 3.28 (1H), 4.35 (1H), 4.79 (1H), 5.70 (2H), 7.2-7.5 (5H) ppm.

1c) [4R-[3(R*),4α,5α]]-3-[4,4-Dimethyl-3-[[dimethyl(1,1-dimethylethyl)silyl]oxy]-1,5-dioxoheptyl]-4-methyl-5-phenyloxazolidin-2-one

To a solution of 347 mg of the alcohol prepared above in 3 mL of methylene chloride, 150 mg of 2,6-lutidine are added under argon at -70°C. After 5 minutes of stirring, 344 mg of tert.-butyldimethylsilyltrifluoromethanesulfonate are added and the mixture is stirred for another 45 minutes at -70°C. Then 1 mL of saturated sodium chloride solution is added and the temperature is allowed to rise to 25°C. Then the mixture is diluted with ether and the organic phase is washed with saturated sodium chloride solution. After drying over sodium sulfate and filtration, it is evaporated in vacuum. The residue thus obtained is purified by chromatography on silica gel. With hexane/0-30% ethyl acetate, 190 mg of the compound in the title are obtained as a colorless crystalline compound with a melting point of 111-112°C.

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 0.01-0.12 (6H), 0.86 (9H), 0.90 (3H), 1.00 (3H), 1.13 (3H), 1.17 (3H), 2.56 (2H), 3.05 (2H), 4.65-4.80 (2H), 5.68 (1H), 7.2-7.5 (5H) ppm.

Example 2**(S)-4,4-Dimethyl-3-[3-[[dimethyl(1,1-dimethylethyl)silyl]oxy]-5-oxo-heptanoic acid**

The compound is prepared analogously to Example 1. (4S,5R)-4-methyl-5-phenyloxazolidin-2-one serves as starting product. The NMR is superimposable with that of Example 1.

$[\alpha]_D = -15.7^\circ$ (CHCl₃)

2a) (4S,5R)-3-(Bromoacetyl)-4-methyl-5-phenyloxazolidin-2-one

The preparation is done analogously to Example 1a) starting from (4S,5R)-4-methyl-5-phenyloxazolidin-2-one. The NMR is superimposable to that in 1a).

Example 3**(S)-3-3-[[Dimethyl(1,1-dimethyl)silyl]oxy]-3-[1-(1-oxopropyl)cyclobut-1-yl]propanoic acid**

Analogously to Example 1, starting from 2.79 g (5.9 mmole) of the compound described under 3b), 1.49 g (80%) of the compound in the title and 941 mg recovered (4S,5R)-4-methyl-5-phenyloxazolidin-2-one are obtained. The compound in the title and the recovered chiral auxiliary can be separated by chromatography (analogous to Example 1) but also by fractional crystallization and then purified further by chromatography if desired.

¹H-NMR (CDCl₃): $\delta = 0.09$ (3H), 0.19 (3H), 0.90 (9H), 1.08 (3H), 1.70-2.00 (3H), 2.20-2.40 (4H), 2.47 (1H), 2.50-2.70 (2H), 4.45 (1H) ppm.

3a) [4S-[3(R*),4 α ,5 α]]-3-[3-Hydroxy-1-oxo-3-[1-(1-oxopropyl)cyclobut-1-yl]propyl]-4-methyl-5-phenyloxazolidin-2-one

Analogously to Example 1b), starting from 3.14 g (22.4 mmole) of the compound described under C), 9.7 g (78.8 mmole) of anhydrous chromium(II) chloride, 9.69 g (32.5 mmole) of 2a) and 300 mg (2.2 mmole) of anhydrous lithium iodide in tetrahydrofuran, 3.0 g (37.4%) of the compound in the title are obtained after column chromatography on silica gel as a colorless oil.

¹H-NMR (CDCl₃): $\delta = 0.93$ (3H), 1.10 (3H), 1.80-2.03 (2H), 2.10-2.21 (1H), 2.26-2.35 (3H), 2.54-2.70 (2H), 3.03-3.08 (2H), 3.34 (1H), 4.39 (1H), 4.74-4.85 (1H), 5.69 (1H), 7.27-7.34 (2H), 7.36-7.49 (3H) ppm.

3b) [4S-[3(R*), 4 α , 5 α]]-3-[3-[[Dimethyl(1,1-dimethylethyl)silyl]oxy]-1-oxo-3-[1-(1-oxo-propyl)cyclobut-1-yl]propyl]-4-methyl-5-phenyloxazolidin-2-one

Analogously to Example 1c), starting from 3.0 g (8.35 mmole) of the compound described in Example 3a), tert.-butyldimethylsilyltrifluoromethanesulfonate and 2,6-lutidine, after recrystallization from diisopropyl ether, 2.79 g (70.6%) of the compound in the title are obtained.

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 0.10 (3H), 0.21 (3H), 0.92 (3H), 0.95 (9H), 1.10 (3H), 1.70-1.92 (2H), 2.02-2.16 (1H), 2.20-2.40 (3H), 2.50-2.72 (2H), 2.98-3.10 (2H), 4.63-4.75 (1H), 5.69 (1H), 7.28-7.35 (2H), 7.36-7.48 (3H) ppm.

Example 4

(R)-3-[3-[[Dimethyl(1,1-dimethyl)silyl]oxy]-3-[1-(1-oxopropyl)cyclobut-1-yl]propanoic acid

The compound is prepared analogously to Example 3. (4R,5S)-3-(bromoacetyl)-4-methyl-5-phenyloxazolidin-2-one serves as starting material.

The NMR spectrum is superimposable to that in Example 3.

By choosing the stereochemistry at C4 and C5 of the chiral auxiliary, 4-methyl-5-phenyl-2-oxazolidone, one can control the stereochemistry in position 3.

The structure of the intermediate 1b) was proven by x-ray structural analysis.

Examples for the preparation of building block C

Example 1

(S)-Dihydro-3-hydroxy-2(3H)-furanone

10 g of L-(-)-malic acid in 45 mL of trifluoroacetic anhydride are stirred for 2 hours at 25°C. Then it is evaporated in vacuum, 7 mL of methanol are added to the residue and the mixture is stirred for another 12 hours. Then it is evaporated in vacuum. The obtained residue is dissolved in 150 mL of absolute tetrahydrofuran. It is cooled to 0°C and 150 mL of borane/tetrahydrofuran complex are added and the mixture is stirred for 2.5 hours at 0°C. After that, 150 mL of methanol are added. Stirring is continued for 1 hour at room temperature, followed by evaporation in vacuum. The obtained crude product is dissolved in 80 mL of toluene. Then 5 g of Dowex® (activated, acidic) are added followed by boiling for

one hour under reflux. Then the Dowex is filtered off and the filtrate is evaporated in vacuum. The obtained crude product (7.61 g; 99.9%) is used in the next step without purification.

Example 2

(S)-Dihydro-3-[[1,1-dimethylethyl)diphenylsilyl]oxy]-2(3H)-furanone

To a solution of 7.61 g of the substance described in Example 1 and 10 g of imidazole in 100 mL of *N,N*-dimethylformamide, 24 mL of *tert*.-butyldiphenylsilyl chloride are added. The reaction mixture is stirred for two hours at 25°C and then poured into ice-cold saturated sodium hydrogen carbonate solution. After extraction with ethyl acetate, the organic phase is washed with saturated sodium chloride solution, dried over sodium sulfate and evaporated in vacuum. After column chromatography of the crude product on silica gel with a mixture of hexane/ethyl acetate, 13.4 g (52.8%) of the compound in the title are obtained.

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 7.72 (2H), 7.70 (2H), 7.40-7.50 (6H), 4.30-4.42 (2H), 4.01 (1H), 2.10-2.30 (2H), 1.11 (9H) ppm.

Example 3

(2RS,3S)-3-[[1,1-Dimethylethyl)diphenylsilyl]oxy]tetrahydro-2-furanol

To a solution of 13.4 g of the substance described in Example 2 in 150 mL of absolute tetrahydrofuran, 80 mL of a 1 molar solution of diisobutylaluminum hydride in hexane are added at -78°C. The mixture is stirred for 45 minutes at -78°C and then quenched with water. After extraction with ethyl acetate, the organic phase is washed with saturated sodium chloride solution, dried over sodium sulfate and evaporated in vacuum. Thus, 13.46 g (99.4%) of the compound in the title are obtained, which is used in the next step without purification.

Example 4

(2RS,3S)-3-[[1,1-Dimethylethyl)diphenylsilyl]oxy]-1,4-pentanediol

To 20 mL of a 3 molar solution of methylmagnesium chloride in tetrahydrofuran, at 0°C, a solution of 13.46 g of the substance described in Example 3 in 150 mL of absolute tetrahydrofuran are added dropwise. The mixture is stirred for another hour at 0°C and then poured into saturated aqueous ammonium chloride solution. After extraction with ethyl

acetate, the organic phase is washed with saturated sodium chloride solution, dried over sodium sulfate and evaporated in vacuum. After column chromatography of the crude product on silica gel with a mixture of hexane/ethyl acetate, 11.42 g (81.6%) of the compound in the title are obtained.

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 7.65-7.75 (4H), 7.40-7.55 (6H), 5.20 (1H), 4.30 (2H), 3.70 (1H), 1.80 (2H), 1.05 (9H) ppm.

Example 5

(2RS,3S)-5-[[Dimethyl(1,1-dimethylethyl)silyl]oxy]-3-[[[(1,1-dimethylethyl)diphenylsilyl]oxy]-2-pentanol

To a solution of 11.42 g of the substance described in Example 4 and 3.25 g of 1*H*-imidazole in 120 mL of *N,N*-dimethylformamide, 4.9 g of *tert.*-butyldimethylsilyl chloride are added. Stirring is continued for 2 hours at 25°C and then the reaction mixture is poured into ice-cold saturated sodium hydrogen carbonate solution. After extraction with ethyl acetate, the organic phase is washed with saturated sodium chloride solution, dried over sodium sulfate and evaporated in vacuum. After column chromatography of the crude product on silica gel with a mixture of hexane/ethyl acetate, 10.64 g (70.5%) of the compound in the title are obtained.

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 7.60-7.70 (4H), 7.30-7.45 (6H), 3.70-3.80 (2H), 3.40 (1H), 3.00 (1H), 1.80 (1H), 1.60 (1H), 1.05-1.12 (12H), 0.82 (9H), 0.02 (6H) ppm.

Example 6

(3S)-5-[[Dimethyl(1,1-dimethylethyl)silyl]oxy]-3-[[[(1,1-dimethylethyl)diphenylsilyl]oxy]-2-pentanone

To 7.37 mL of oxalyl chloride in 80 mL of dichloromethane, 13 mL of dimethylsulfoxide are added at -78°C. The mixture is stirred for another 3 minutes and then 10.64 g of the substance described in Example 5 in 100 mL of dichloromethane are added. After another 15 minutes of stirring time, 52 mL of triethylamine are added dropwise. Then the mixture is allowed to heat to 0°C. After that, the reaction mixture is poured onto saturated sodium hydrogen carbonate solution. It is extracted with dichloromethane, the organic phase is washed with saturated sodium chloride solution, dried over sodium sulfate and evaporated in vacuum. After column chromatography of the crude product on silica gel with a mixture of

hexane/ethyl acetate, 9.3 g (26.5% based on the malic acid used) of the compound in the title are obtained.

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 7.60-7.70 (4H), 7.32-7.50 (6H), 4.25 (1H), 3.72 (1H), 3.58 (1H), 2.05 (3H), 1.90 (1H), 1.75 (1H), 1.13 (9H), 0.89 (9H), 0.01 (6H) ppm.

Example 7

(R)-Dihydro-3-hydroxy-2(3H)-furanone

D-(+)-Malic acid, 10 g is reacted analogously to Example 1. Thus, 7.26 g of the compound in the title are obtained. The ¹H-NMR spectrum is superimposable with 1.

Example 8

(R)-Dihydro-3-[[[(1,1-dimethylethyl)diphenylsilyl]oxy]-2(3H)-furanone

Analogously to Example 2, starting from 7.26 g of the substance described in Example 7, 12.9 g of the compound in the title are obtained. The ¹H-NMR spectrum is superimposable with 2.

Example 9

(2RS,3R)-3-[[[(1,1-Dimethylethyl)diphenylsilyl]oxy]tetrahydro-2-furanol

Analogously to Example 3, starting from 12.9 g of the substance described in Example 8, 12.95 g of the compound in the title are obtained. The ¹H-NMR spectrum is superimposable with 3.

Example 10

(2RS,3R)-3-[[[(1,1-Dimethylethyl)diphenylsilyl]oxy]-1,4-pentanediol

Analogously to Example 4, starting from 12.95 g of the substance described in Example 9, 11 g of the compound in the title are obtained. The ¹H-NMR spectrum is superimposable with 4.

Example 11

(2RS,3R)-5-[[Dimethyl(1,1-dimethylethyl)silyl]oxy]-3-[[[(1,1-dimethylethyl)diphenylsilyl]oxy]-2-pentanol

Analogously to Example 5, starting from 11 g of the substance described in Example 10, 10.11 g of the compound in the title are obtained. The ¹H-NMR spectrum is superimposable with 5.

Example 12

(R)-5-[[Dimethyl(1,1-dimethylethyl)silyl]oxy]-3-[[[(1,1-dimethylethyl)diphenylsilyl]oxy]-2-pentanone

Analogously to Example 6, starting from 10.11 g of the substance described in Example 11, 8.85 g of the compound in the title are obtained. The ¹H-NMR spectrum is superimposable with 6.

Example 13

(3RS)-Dihydro-3-hydroxy-2(3H)-furanone

5 g of racemic malic acid are reacted analogously to Example 1. Thus, 3.68 g of the compound in the title are obtained. The ¹H-NMR spectrum is superimposable with 1.

Example 14

(3RS)-Dihydro-3-[[[(1,1-dimethylethyl)diphenylsilyl]oxy]-2(3H)-furanone

Analogously to Example 2, starting from 3.68 g of the substance described in Example 13, 6.5 g of the compound in the title are obtained. The ¹H-NMR spectrum is superimposable with 2.

Example 15

(2RS,3RS)-3-[[[(1,1-Dimethylethyl)diphenylsilyl]oxy]tetrahydro-2-furanol

Analogously to Example 3, starting from 6.5 g of the substance described in Example 14, 6.51 g of the compound in the title are obtained. The ¹H-NMR spectrum is superimposable with 15.

Example 16**(2RS,3RS)-3-[[[(1,1-Dimethylethyl)diphenylsilyl]oxy]-1,4-pentanediol**

Analogously to Example 4, starting from 6.51 g of the substance described in Example 15, 5.5 g of the compound in the title are obtained. The ¹H-NMR spectrum is superimposable with 4.

Example 17**(2RS,3RS)-5-[[[Dimethyl(1,1-dimethylethyl)silyl]oxy]-3-[[[(1,1-dimethylethyl)diphenylsilyl]oxy]-2-pentanol**

Analogously to Example 5, starting from 5.5 g of the substance described in Example 16, 5.05 g of the compound in the title are obtained. The ¹H-NMR spectrum is superimposable with 5.

Example 18**(3RS)-5-[[[Dimethyl(1,1-dimethylethyl)silyl]oxy]-3-[[[(1,1-dimethylethyl)diphenylsilyl]oxy]-2-pentanone**

Analogously to Example 6, starting from 5.05 g of the substance described in Example 17, 4.3 g of the compound in the title are obtained. The ¹H-NMR spectrum is superimposable with 6.

Example 19**(E,3S)-1-[[[Dimethyl(1,1-dimethylethyl)silyl]oxy]-3-[[[(1,1-dimethylethyl)diphenylsilyl]oxy]-4-methyl-5-(2-methylthiazol-4-yl)-pent-4-ene**

The solution of 6.82 g of diethyl(2-methylthiazol-4-yl)methane phosphonate in 300 mL of anhydrous tetrahydrofuran is cooled under a dry argon atmosphere to -5°C, treated with 16.2 mL of a 1.6 molar solution of n-butyllithium in n-hexane, is allowed to warm to 23°C and is stirred for 2 hours. Then it is cooled to -78°C, and a solution of 6.44 g (13.68 mmole) of the compound prepared according to Example 16 in 150 mL of tetrahydrofuran is added dropwise, followed by allowing the mixture to warm up to 23°C and stirring for 16 hours. It is poured into saturated ammonium chloride solution, extracted several times with ethyl acetate, the combined organic extracts are washed with saturated sodium chloride solution and dried over sodium sulfate. The residue obtained after filtration and removal of the solvent is purified by chromatography on fine silica gel with a gradient system of n-hexane

and ethyl acetate. Thus, 6.46 g (11.4 mmole, 83%; yield is based on the malic acid used: 22%) of the compound in the title are isolated as a colorless oil.

¹H-NMR (CDCl₃): δ = -0.04 (6H), 0.83 (9H), 1.10 (9H), 1.79 (1H), 1.90 (1H), 1.97 (3H), 2.51 (3H), 3.51 (2H), 4.38 (1H), 6.22 (1H), 6.74 (1H), 7.23-7.47 (6H), 7.63 (2H), 7.70 (2H) ppm.

Example 20

(E,3S)-3-[[[(1,1-dimethylethyl)diphenylsilyl]oxy]-4-methyl-5-(2-methylthiazol-4-yl)-pent-4-en-1-ol

The solution of 4.79 g (8.46 mmole) of the compound prepared according to Example 19 in 48 mL of tetrahydrofuran is treated with 48 mL of a 65:35:10 mixture of glacial acetic acid/water/tetrahydrofuran and stirred for 2.5 days at 23°C. It is poured into saturated sodium carbonate solution, extracted several times with ethyl acetate, the combined organic extracts are washed with saturated sodium chloride solution and dried over sodium sulfate. The residue obtained after filtration and removal of the solvent is purified by chromatography on fine silica gel with a gradient system of n-hexane and ethyl acetate. Thus, 3.42 g (7.57 mmole, 90%) of the compound in the title are isolated as a colorless oil.

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 1.10 (9H), 1.53 (1H), 1.81 (2H), 1.96 (3H), 2.71 (3H), 3.59 (2H), 4.41 (1H), 6.38 (1H), 6.78 (1H), 7.26-7.49 (6H), 7.65 (2H), 7.72 (2H) ppm.

Example 21

(E,3S)-1-Bromo-3-[[[(1,1-dimethylethyl)diphenylsilyl]oxy]-4-methyl-5-(2-methylthiazol-4-yl)-pent-4-ene

The solution of 378 mg (0.84 mmole) of the compound prepared according to Example 20 in 9 mL of dichloromethane is treated at 0°C under a dry argon atmosphere with 90 μ L of pyridine, 439 mg of triphenylphosphine, 556 mg of tetrabromomethane and is stirred for 1 hour at 0°C. The solution is chromatographed on fine silica gel with a gradient system of n-hexane and ethyl acetate. Thus, 362 mg (0.70 mmole, 84%) of the compound in the title are isolated as a colorless oil.

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 1.09 (9H), 1.95 (3H), 2.01-2.23 (2H), 2.71 (3H), 3.15-3.35 (2H), 4.35 (1H), 6.30 (1H), 6.79 (1H), 7.25-7.49 (6H), 7.63 (2H), 7.69 (2H) ppm.

Example 22**(E,3S)-1-Iodine-3-[(1,1-dimethylethyl)diphenylsilyloxy]-4-methyl-5-(2-methylthiazol-4-yl)-pent-4-ene**

The solution of 8.41 g of triphenylphosphine in 120 mL of dichloromethane is treated at 23°C under a dry argon atmosphere with 2.19 g of imidazole, 8.14 g of iodine, the solution of 12.2 g (27.0 mmole) of the compound prepared according to Example 20 in 30 mL of dichloromethane is added dropwise and the mixture is stirred for 0.5 hours. The solution is chromatographed on fine silica gel with a gradient system of n-hexane and ethyl acetate. Thus, 12.15 g (21.6 mmole, 80%) of the compound in the title are isolated as a colorless oil. ¹H-NMR (CDCl₃): δ = 1.08 (9H), 1.96 (3H), 2.10 (2H), 2.70 (3H), 2.87-3.08 (2H), 4.24 (1H), 6.32 (1H), 6.79 (1H), 7.28-7.48 (6H), 7.60-7.72 (4H) ppm.

Example 23**(5E,3S)-[3-[(1,1-Dimethylethyl)diphenylsilyloxy]-4-methyl-5-(2-methylthiazol-4-yl)-pent-4-en-1-yl]-triphenylphosphonium iodide**

The suspension of 12.55 g (22.3 mmole) of the compound prepared according to Example 22, 85 g of triphenylphosphine and 11.6 mL of N-ethyldiisopropylamine is stirred under a dry argon atmosphere for 16 hours at 80°C. After cooling, diethyl ether is added, the mixture is filtered and the residue is washed several times with diethyl ether and is recrystallized from ethyl acetate. Thus, 15.7 g (19.1 mmole, 74%) of the compound in the title are isolated as crystalline solid.

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 1.07 (9H), 1.68-1.92 (2H), 1.98 (3H), 2.70 (3H), 2.93 (1H), 3.30 (1H), 4.53 (1H), 6.62 (1H), 7.03 (1H), 7.23-7.47 (6H), 7.48-7.72 (16H), 7.73-7.85 (3H) ppm.

Example 24**(E,3R)-1-[(Dimethyl(1,1-dimethylethyl)silyloxy)-3-[(1,1-dimethylethyl)diphenylsilyloxy]-4-methyl-5-(2-methylthiazol-4-yl)-pent-4-ene**

Analogously to Example 19, starting from 8.85 g of the compound described under Example 12, 8.56 g (80%) of the compound in the title are obtained. The ¹H-NMR spectrum is superimposable with 19.

Example 25

(E,3R)-3-[[[(1,1-Dimethylethyl)diphenylsilyl]oxy]-4-methyl-5-(2-methylthiazol-4-yl)-pent-4-en-1-ol

Analogously to Example 20, starting from 8.56 g of the compound described under Example 24, 6.25 g (92%) of the compound in the title are obtained. The ¹H-NMR spectrum is superimposable with 20.

Example 26

(E,3R)-1-Iodine-3-[[[(1,1-dimethylethyl)diphenylsilyl]oxy]-4-methyl-5-(2-methylthiazol-4-yl)-pent-4-ene

Analogously to Example 22, starting from 6.25 g of the compound described under Example 25, 6.22 g (80%) of the compound in the title are obtained. The ¹H-NMR spectrum is superimposable with 22.

Example 27

(5E,3R)-[3-[[[(1,1-Dimethylethyl)diphenylsilyl]oxy]-4-methyl-5-(2-methylthiazol-4-yl)-pent-4-en-1-yl]-triphenylphosphonium iodide

Analogously to Example 23, starting from 6.22 g of the compound described under Example 26, 7.36 g (70%) of the compound in the title are obtained. The ¹H-NMR spectrum is superimposable with 23.

Example 28

(E,3RS)-1-[[[Dimethyl(1,1-dimethylethyl)silyl]oxy]-3-[[[(1,1-dimethylethyl)diphenylsilyl]oxy]-4-methyl-5-(2-methylthiazol-4-yl)-pent-4-ene

Analogously to Example 19, starting from 4.3 g of the compound described under Example 18, 4.52 g (87%) of the compound in the title are obtained. The ¹H-NMR spectrum is superimposable with 19.

Example 29

(E,3RS)-3-[[[(1,1-dimethylethyl)diphenylsilyl]oxy]-4-methyl-5-(2-methylthiazol-4-yl)-pent-4-en-1-ol

Analogously to Example 20, starting from 4.52 g of the compound described under Example 28, 3.16 g (88%) of the compound in the title are obtained. The ¹H-NMR spectrum is superimposable with 20.

Example 30

(E,3RS)-1-Iodine-3-[[[(1,1-dimethylethyl)diphenylsilyl]oxy]-4-methyl-5-(2-methylthiazol-4-yl)-pent-4-ene

Analogously to Example 22, starting from 3.16 g of the compound described under Example 25, 3.34 g (85%) of the compound in the title are obtained. The ¹H-NMR spectrum is superimposable with 22.

Example 31

(5E,3RS)-[3-[[[(1,1-Dimethylethyl)diphenylsilyl]oxy]-4-methyl-5-(2-methylthiazol-4-yl)-pent-4-en-1-yl]-triphenylphosphonium iodide

Analogously to Example 23, starting from 3.34 g of the compound described under Example 26, 4.35 g (77%) of the compound in the title are obtained. The ¹H-NMR spectrum is superimposable with 23.

Example 32

(E,3S)-1-[[[Dimethyl(1,1-dimethylethyl)silyl]oxy]-3-[[[(1,1-dimethylethyl)diphenylsilyl]oxy]-4-methyl-5-(2-pyridyl)-pent-4-ene

In analogy to Example 19, 2 g (4.23 mmole) of the compound prepared according to Example 6 is reacted using diethyl(2-pyridyl)methanephosphonate and after work-up and purification, 2 g (3.68 mmole, 87%) of the compound in the title are isolated as a colorless oil.

¹H-NMR (CDCl₃): δ = -0.06 (6H), 0.80 (9H), 1.09 (9H), 1.81 (1H), 1.90 (1H), 2.00 (3H), 3.53 (2H), 4.40 (1H), 6.22 (1H), 6.99 (1H), 7.06 (1H), 7.25-7.45 (6H), 7.58 (1H), 7.65-7.77 (4H), 8.58 (1H) ppm.

Example 33**(E,3S)-3-[[[(1,1-Dimethylethyl)diphenylsilyl]oxy]-4-methyl-5-(2-pyridyl)-pent-4-en-1-ol**

Analogously to Example 20, 2 g (3.68 mmole) of the compound prepared according to Example 32 are reacted with a 65:35:10 mixture of glacial acetic acid/water/tetrahydrofuran. After purification, 1.38 g (3.20 mmole, 87%) of the compound in the title are obtained.

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 1.12 (9H), 1.85 (2H), 2.00 (3H), 3.62 (2H), 4.45 (1H), 6.44 (1H), 7.03 (1H), 7.08 (1H), 7.25-7.48 (6H), 7.59 (1H), 7.65-7.77 (4H), 8.58 (1H) ppm.

Example 34**(Z,3S)-1-[[Dimethyl(1,1-dimethylethyl)silyl]oxy]-3-[[[(1,1-dimethylethyl)diphenylsilyl]oxy]-4-methyl-5-(3-pyridyl)-pent-4-ene (A) and (E,3S)-1-[[dimethyl(1,1-dimethylethyl)silyl]oxy]-3-[[[(1,1-dimethylethyl)diphenylsilyl]oxy]-4-methyl-5-(3-pyridyl)-pent-4-ene(B)**

In analogy to Example 19, 4.8 g (10.2 mmole) of the compound prepared according to Example 6 is reacted using diethyl(3-pyridyl)methanephosphonate and, after work-up and purification, 448 mg (0.82 mmole, 8%) of compound A in the title, as well as 3.5 g (6.41 mmole, 63%) of compound B in the title are obtained, each as a colorless oil.

¹H-NMR (CDCl₃) of A: δ = -0.06 (6H), 0.81 (9H), 1.01 (9H), 1.75 (1H), 1.97 (4H), 3.48 (2H), 4.83 (1H), 6.11 (1H), 6.97 (1H), 7.11-7.30 (5H), 7.30-7.39 (2H), 7.39-7.50 (4H), 8.08 (1H), 8.33 (1H) ppm.

¹H-NMR (CDCl₃) of B: δ = -0.01 (6H), 0.85 (9H), 1.11 (9H), 1.78 (3H), 1.83 (1H), 1.97 (1H), 3.58 (2H), 4.42 (1H), 6.03 (1H), 7.21 (1H), 7.28-7.50 (7H), 7.62-7.75 (4H), 8.29 (1H), 8.41 (1H) ppm.

Example 35**(E,3S)-3-[[[(1,1-Dimethylethyl)diphenylsilyl]oxy]-4-methyl-5-(3-pyridyl)-pent-4-en-1-ol**

Analogously to Example 20, 3.5 g (6.41 mmole) of the compound prepared according to Example 34B are reacted with a 65:35:10 mixture of glacial acetic acid/water/tetrahydrofuran. After purification, 2.1 g (4.86 mmole, 76%) are obtained.

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 1.12 (9H), 1.75 (3H), 1.88 (2H), 3.65 (2H), 4.45 (1H), 6.25 (1H), 7.21 (1H), 7.28-7.50 (7H), 7.60-7.75 (4H), 8.30 (1H), 8.44 (1H) ppm.

Example 36

Analogously to Example 22, starting from the compound described in Example 35, 1.98 g (75%) of the compound in the title are obtained [there is no title compound in the German text - T.]

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 1.11 (9H), 1.78 (3H), 2.17 (2H), 3.03 (2H), 4.29 (1H), 6.19 (1H), 7.22 (1H), 7.30-7.50 (7H), 7.63-7.75 (4H), 8.32 (1H), 8.44 (1H) ppm.

Example 37

Analogously to Example 23, starting from 1.98 g of the compound described in Example 36, 2.35 g (80%) of the compound in the title are obtained [there is no title compound in the German text - T.]

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 1.08 (9H), 1.80 (3H), 3.27 (1H), 3.56 (1H), 4.66 (1H), 6.52 (1H), 7.25-7.90 (27H), 8.35 (1H), 8.46 (1H) ppm.

Example 38

(Z,3S)-1-[[Dimethyl(1,1-dimethylethyl)silyl]oxy]-3-[[[(1,1-dimethylethyl)diphenylsilyl]oxy]-4-methyl-5-(4-pyridyl)-pent-4-ene (A) and (E,3S)-1-[[dimethyl(1,1-dimethylethyl)silyl]oxy]-3-[[[(1,1-dimethylethyl)diphenylsilyl]oxy]-4-methyl-5-(4-pyridyl)-pent-4-ene(B)

In analogy to Example 19, 4.59 g (9.75 mmole) of the compound prepared according to Example 6 are reacted using diethyl(4-pyridyl)methanephosphonate and, after work-up and purification, 605 mg (1.11 mmole, 11%) of compound A in the title as well as 4.34 g (7.95 mmole, 82%) of compound B in the title are obtained, each as a colorless oil.

¹H-NMR (CDCl₃) of A: δ = -0.05 (6H), 0.82 (9H), 1.02 (9H), 1.78 (1H), 1.96 (3H), 3.48 (2H), 4.92 (1H), 6.08 (1H), 6.73 (2H), 7.20-7.30 (4H), 7.32-7.40 (2H), 7.41-7.49 (4H), 8.30 (2H) ppm.

¹H-NMR (CDCl₃) of B: δ = -0.04 (6H), 0.80 (9H), 1.08 (9H), 1.78 (3H), 1.91 (1H), 3.55 (2H), 4.39 (1H), 6.02 (1H), 6.93 (2H), 7.26-7.48 (6H), 7.60-7.72 (4H), 8.50 (2H) ppm.

Example 39

(E,3S)-3-[[[(1,1-Dimethylethyl)diphenylsilyl]oxy]-4-methyl-5-(4-pyridyl)-pent-4-en-1-ol

Analogously to Example 20, 4.34 g (7.95 mmole) of the compound prepared in Example 38B are reacted with a 65:35:10 mixture of glacial acetic acid/water/tetrahydrofuran. After purification, 2.92 g (6.76 mmole, 85%) of the compound in the title are obtained.

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 1.12 (9H), 1.78 (3H), 1.87 (2H), 3.65 (2H), 4.42 (1H), 6.26 (1H), 6.97 (2H), 7.26-7.48 (6H), 7.60-7.72 (4H), 8.52 (2H) ppm.

Example 40

Analogously to Example 22, starting from 2.92 g (6.76 mmole) of the compound described in Example 39, 2.82 g (77%) of the compound in the title are obtained [there is no title compound in the German text - T.]

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 1.08 (6H), 1.78 (3H), 2.15 (2H), 3.00 (2H), 4.26 (1H), 6.17 (1H), 6.95 (2H), 7.30-7.50 (6H), 7.60-7.70 (4H), 8.50 (2H) ppm.

Example 41

Analogously to Example 23, starting from 2.82 g (5.21 mmole) of the compound described in Example 40, 3.27 g (4.06 mmole, 78%) of the compound in the title are obtained [there is no title compound in the German text - T.]

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 1.09 (6H), 1.82 (3H), 3.15 (1H), 3.50 (1H), 4.65 (1H), 6.53 (1H), 7.05 (2H), 7.25-7.48 (6H), 7.50-7.70 (4H), 8.50 (2H) ppm.

Preparation of the epothilone derivatives having general formula I:**Example 1**

(4S,7R,8S,9S,13(Z),16S(E))-4,8-Dihydroxy-7-ethyl-16-(1-methyl-2-(2-methyl-4-thiazolyl)-ethenyl)-1-oxa-5,5,9,13-tetramethylcyclohexadec-13-ene-2,6-dione

Example 1a

(3S)-1-Oxa-2-oxo-3-(tetrahydropyran-2(RS)-yloxy)-4,4-dimethylcyclopentane

The solution of 74.1 g (569 mmole) of D-(-)-pantolactone in 1 L anhydrous dichloromethane is treated in a dry argon atmosphere with 102 mL of 3,4-dihydro-2H-pyran, 2 g of p-toluenesulfonic acid pyridinium salt and the mixture is stirred for 16 hours at 23°C. It is poured into a saturated sodium hydrogen carbonate solution, the organic phase is separated and dried over sodium sulfate. After filtration and removal of the solvent, the residue is chromatographed on approximately 5 kg of a fine silica gel with a mixture of n-hexane and ethyl acetate. Thus, 119.6 g (558 mmole, 98%) of the compound in the title are isolated as a colorless oil.

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 1.13 (3H), 1.22 (3H), 1.46-1.91 (6H), 3.50-3.61 (1H), 3.86 (1H), 3.92 (1H), 4.01 (1H), 4.16 (1H), 5.16 (1H) ppm.

Example 1b

(2RS,3S)-1-Oxa-2-hydroxy-3-(tetrahydropyran-2(RS)-yloxy)-4,4-dimethylcyclopentane

The solution of 117.5 g (548 mmole) of the compound prepared according to Example 1a in 2.4 L anhydrous toluene is cooled under a dry argon atmosphere to -70°C and, over a period of 1 hour, 540 mL of a 1.2 molar solution of diisobutylaluminum hydride in toluene are added and the mixture is stirred for another 3 hours at -70°C. The mixture is allowed to warm up to -20°C, then saturated ammonium chloride solution and water are added and the precipitated aluminum salts are removed by filtration through Celite. The filtrate is washed with water and saturated sodium chloride solution and dried over magnesium sulfate. Thus, after filtration and removal of the solvent, 111.4 g (515 mmole, 94%) of the compound in the title are isolated as a colorless oil, which is reacted further without purification.

IR (CHCl₃): 3480, 3013, 2950, 2874, 1262, 1133, 1074, 1026 and 808 cm⁻¹.

Example 1c

(3S)-2,2-Dimethyl-3-(tetrahydropyran-2(R)-yloxy)-pent-4-en-1-ol and (3S)-2,2-dimethyl-3-(tetrahydropyran-2(S)-yloxy)-pent-4-en-1-ol

The suspension of 295 g of methyltriphenylphosphonium bromide in 2.5 L anhydrous tetrahydrofuran is treated in a dry argon atmosphere at -60°C with 313 mL of a 2.4 molar solution of n-butyllithium in n-hexane. The mixture is allowed to warm up to 23°C, is stirred for another hour and then cooled to 0°C. Then the solution of 66.2 g (306 mmole) of the compound prepared according to Example 1b in 250 mL of tetrahydrofuran are added to it, the mixture is allowed to warm up to 23°C and is stirred for 18 hours. It is poured into a saturated sodium hydrogen carbonate solution, extracted several times with dichloromethane and the combined organic extracts are dried over sodium sulfate. After filtration and removal of the solvent, the residue is chromatographed on approximately 5 L of fine silica gel with a gradient system of n-hexane and ethyl acetate. Thus, 36.5 g (170 mmole, 56%) of the nonpolar THP isomer, 14.4 g (67.3 mmole, 22%) of the polar THP isomer of the compound in the title were isolated together with 7.2 g (33.3 mmole, 11%) of the starting material, each as a colorless oil.

¹H-NMR (CDCl₃), nonpolar isomer: δ = 0.78 (3H), 0.92 (3H), 1.41-1.58 (4H), 1.63-1.87 (2H), 3.18 (1H), 3.41 (1H), 3.48 (1H), 3.68 (1H), 3.94 (1H), 4.00 (1H), 4.43 (1H), 5.19 (1H), 5.27 (1H), 5.75 (1H) ppm.

¹H-NMR (CDCl₃), polar isomer: δ = 0.83 (3H), 0.93 (3H), 1.42-1.87 (6H), 2.76 (1H), 3.30 (1H), 3.45 (1H), 3.58 (1H), 3.83 (1H), 3.89 (1H), 4.65 (1H), 5.12-5.27 (2H), 5.92 (1H) ppm.

Example 1d

(3S)-1-(tert.-Butyldiphenylsilyloxy)-2,2-dimethylpentane-3-(tetrahydropyran-2-yloxy)-pent-4-ene

The solution of 59.3 g (277 mmole) of the THP isomer mixture prepared according to Example 1c in 1000 mL of anhydrous dimethylformamide is treated in a dry argon atmosphere with 28 g of imidazole, 85 mL of tert.-butyldiphenylchlorosilane and the mixture is stirred for 16 hours at 23°C. It is poured into water, extracted several times with dichloromethane, the combined organic extracts are washed with water and dried over sodium sulfate. After filtration and removal of the solvent, the residue is chromatographed on fine

silica gel with a gradient system of n-hexane and ethyl acetate. Thus, 106.7 g (236 mmole, 85%) of the compound in the title are isolated as a colorless oil.

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 0.89 (3H), 0.99 (3H), 1.08 (9H), 1.34-1.82 (6H), 3.40 (1H), 3.51 (2H), 3.76 (1H), 4.02 (1H), 4.67 (1H), 5.18 (1H), 5.23 (1H), 5.68 (1H), 7.30-7.48 (6H), 7.60-7.73 (4H) ppm.

Example 1e

(3S)-1-(tert.-Butyldiphenylsilyloxy)-2,2-dimethyl-3-(tetrahydropyran-2-yloxy)-pentan-5-ol

The solution of 3.09 g (6.83 mmole) of the compound prepared according to Example 1d in 82 mL of tetrahydrofuran is treated in a dry argon atmosphere at 23°C with 13.1 mL of a 1 molar solution of borane in tetrahydrofuran and the mixture is allowed to react for 1 hour. Then, under cooling with ice, 16.4 mL of a 5% sodium hydroxide solution as well as 8.2 mL of a 30% hydrogen peroxide solution are added and the mixture is stirred for another 30 minutes. It is poured into water, extracted several times with ethyl acetate, the combined organic extracts are washed with water, saturated sodium chloride solution and dried over magnesium sulfate. The residue obtained after filtration and removal of the solvent is purified by chromatography on fine silica gel with a gradient system of n-hexane and ethyl acetate. Thus, 1.78 g (3.78 mmole, 55%) of the compound in the title are isolated as a chromatographically separable mixture of the two THP epimers together with 0.44 g (1.14 mmole, 17%) of the compound in the title from Example 6, each as a colorless oil.

¹H-NMR (CDCl₃), nonpolar THP isomer: δ = 0.80 (3H), 0.88 (3H), 1.10 (9H), 1.18-1.80 (9H), 3.27 (1H), 3.39 (1H), 3.48 (1H), 3.64 (1H), 3.83 (1H), 3.90-4.08 (2H), 4.49 (1H), 7.31-7.50 (6H), 7.58-7.73 (4H) ppm.

¹H-NMR (CDCl₃), polar THP isomer: δ = 0.89 (3H), 0.98 (3H), 1.08 (9H), 1.36-1.60 (4H), 1.62-1.79 (3H), 1.88 (1H), 2.03 (1H), 3.37 (1H), 3.50 (1H), 3.57 (1H), 3.62-3.83 (4H), 4.70 (1H), 7.30-7.48 (6H), 7.61-7.73 (4H) ppm.

Example 1f

(3S)-1-(tert.-Butyldiphenylsilyloxy)-2,2-dimethyl-3-hydroxypent-4-ene

The solution of 106.7 g (236 mmole) of the compound prepared according to Example 1d in 1.5 L anhydrous ethanol is treated in a dry argon atmosphere with 5.9 g of pyridinium-p-toluenesulfonate and heated for 6 hours at 50°C. After removal of the solvent, the residue is chromatographed on fine silica gel with a mixture of n-hexane and ethyl acetate. Thus, 82.6

g (224 mmole, 95%) of the compound in the title are isolated as a colorless oil, which contains in addition approximately 5 g of ethoxytetrahydropyrane.

¹H-NMR (CDCl₃) of an analytical sample: δ = 0.89 (6H), 1.08 (9H), 3.45 (1H), 3.49 (1H), 3.58 (1H), 4.09 (1H), 5.21 (1H), 5.33 (1H), 5.93 (1H), 7.34-7.51 (6H), 7.63-7.73 (4H) ppm.

Example 1g

(3S)-1-(tert.-Butyldiphenylsilyloxy)-2,2-dimethylpentane-3,5-diol

The solution of 570 mg (1.55 mmole) of the compound prepared according to Example 1f is reacted in analogy to Example 1e and, after work-up and purification, 410 mg (1.06 mmole, 68%) of the compound in the title are isolated as a colorless oil.

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 0.82 (3H), 0.93 (3H), 1.08 (9H), 1.56-1.79 (2H), 3.11 (1H), 3.50 (2H), 3.78-3.92 (3H), 4.02 (1H), 7.34-7.51 (6H), 7.61-7.71 (4H) ppm.

Example 1h

4(S)-[2-Methyl-1-(tert.-butyldiphenylsilyloxy)-prop-2-yl]-2,2-dimethyl-[1,3]dioxane

The solution of 100 mg (0.212 mmole) of the compounds prepared according to Example 1e in 2.6 mL of anhydrous acetone is treated under a dry argon atmosphere with 78.9 mg of copper(II) sulfate, a spatula-tip of p-toluenesulfonic acid monohydrate and the mixture is stirred for 16 hours at 23°C. Saturated sodium hydrogen carbonate solution is added, extracted several times with diethyl ether, washed with saturated sodium chloride solution and dried over sodium sulfate. The residue obtained after filtration and removal of the solvent is purified by chromatography on fine silica gel with a gradient system of n-hexane and ethyl acetate. Thus, 24 mg (56 μ mole, 27%) of the compound in the title are isolated as a colorless oil.

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 0.83 (3H), 0.89 (3H), 1.07 (9H), 1.30 (1H), 1.36 (3H), 1.44 (3H), 1.71 (1H), 3.24 (1H), 3.62 (1H), 3.86 (1H), 3.91-4.03 (2H), 7.31-7.48 (6H), 7.61-7.74 (4H) ppm.

Variant II

The compound prepared according to Example 1g, 320 mg (0.88 mmole), is reacted in analogy to Example 1h, variant I and, after work-up and purification, 234 mg (0.548 mmole, 62%) of the compound in the title are isolated.

Variant III

The solution of 5.60 g (14.5 mmole) of the compound prepared according to Example 1g in 250 mL of anhydrous dichloromethane is treated under a dry argon atmosphere with 10 mL of 2,2-dimethoxypropane, 145 mg of camphor-10-sulfonic acid and the mixture is stirred for 6 hours at 23°C. Then triethylamine is added, the mixture is diluted with ethyl acetate, washed with saturated sodium hydrogen carbonate solution and dried over sodium sulfate. After filtration and removal of the solvent, the residue is chromatographed on fine silica gel with a mixture of n-hexane and ethyl acetate. Thus, 5.52 g (12.9 mmole, 89%) of the compound in the title are isolated as a colorless oil.

Example 1i**(4S)-4-(2-Methyl-1-hydroxyprop-2-yl)-2,2-dimethyl-[1,3]dioxane**

The solution of 5.6 g (13.1 mmole) of the compound prepared according to Example 1h in 75 mL of anhydrous tetrahydrofuran is treated under a dry argon atmosphere with 39 mL of a 1 molar solution of tetrabutylammonium fluoride in tetrahydrofuran and the mixture is heated for 16 hours at 50°C. Saturated sodium hydrogen carbonate solution is added, the mixture is extracted several times with ethyl acetate, washed with saturated sodium chloride solution and dried over sodium sulfate. The residue obtained after filtration and removal of the solvent is purified by chromatography on fine silica gel with a gradient system of n-hexane and ethyl acetate. Thus, 2.43 g (12.9 mmole, 99%) of the compound in the title are isolated as a colorless oil.

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 0.87 (3H), 0.90 (3H), 1.35 (1H), 1.37 (3H), 1.43 (3H), 1.77 (1H), 2.93 (1H), 3.36 (1H), 3.53 (1H), 3.79 (1H), 3.87 (1H), 3.96 (1H) ppm.

Example 1k**(4S)-4-(2-Methyl-1-oxoprop-2-yl)-2,2-dimethyl-[1,3]dioxane**

The solution of 0.13 mL of oxalyl chloride in 5.7 mL of anhydrous dichloromethane is cooled under a dry argon atmosphere to -70°C, followed by the addition of 0.21 mL of dimethylsulfoxide, and the solution of 200 mg (1.06 mmole) of the compound prepared according to Example 1i in 5.7 mL of anhydrous dichloromethane and the mixture is stirred for 0.5 hours. Then 0.65 mL of triethylamine are added, the mixture is allowed to react for 1 hour at -30°C and n-hexane and saturated sodium hydrogen carbonate solution are added. The organic phase is separated, the aqueous phase is extracted several times more with

n-hexane, the combined organic extracts are washed with water and dried over magnesium sulfate. The residue obtained after filtration and removal of the solvent is reacted further without purification.

Example 1l

(4S)-4-((3RS)-2-Methyl-3-hydroxyhex-2-yl)-2,2-dimethyl-[1,3]dioxane

The solution of 450 mg (2.42 mmole) of the compound prepared according to Example 1k in 7 mL of anhydrous diethyl ether is treated in a dry argon atmosphere at 0°C with 1.21 mL of a 2.4 molar solution of propylmagnesium bromide in diethyl ether; the mixture is allowed to heat up to 23°C and is then stirred for 16 hours. Saturated ammonium chloride solution is added, the organic phase is separated and dried over sodium sulfate. The residue obtained after filtration and removal of the solvent is purified by chromatography on fine silica gel with a gradient system of n-hexane and ethyl acetate. Thus, 244 mg (1.06 mmole, 44%) of the chromatographically separable 3R- and 3S-epimers of the compound in the title as well as 191 mg of the compound described in the title in Example 1i, are obtained, each as a colorless oil.

¹H-NMR (CDCl₃) nonpolar isomer: δ = 0.87 (3H), 0.89 (3H), 0.94 (3H), 1.25-1.52 (4H), 1.38 (3H), 1.45 (3H), 1.66 (1H), 1.85 (1H), 3.46 (1H), 3.80-4.02 (4H) ppm.

¹H-NMR (CDCl₃) polar isomer: δ = 0.73 (3H), 0.92 (3H), 0.95 (3H), 1.19-1.84 (6H), 1.37 (3H), 1.49 (3H), 3.49 (1H), 3.60 (1H), 3.80-4.03 (3H) ppm.

Example 1m

(4S)-4-(2-Methyl-3-oxohex-2-yl)-2,2-dimethyl-[1,3]dioxane

The solution of 207 mg (0.90 mmole) of a mixture of the compounds prepared according to Example 1l in 18 mL of anhydrous dichloromethane is treated with a molecular sieve (4A, approximately 20 spheres), 176 mg of N-methylmorpholino-N-oxide, 18 mg of tetrapropylammonium perruthenate and the mixture is stirred for 16 hours at 23°C under a dry argon atmosphere. The solution is evaporated and the obtained crude product is purified by chromatography on approximately 100 mL of fine silica gel with a gradient system of n-hexane and ethyl acetate. Thus, 185 mg (0.81 mmole, 90%) of the compound in the title are isolated as a colorless oil.

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 0.88 (3H), 1.04 (3H), 1.12 (3H), 1.22-1.37 (1H), 1.31 (3H), 1.40 (3H), 1.48-1.71 (3H), 2.46 (2H), 3.83 (1H), 3.96 (1H), 4.04 (1H) ppm.

Example 1n**4-tert.-Butyldimethylsilyloxy-but-2-yn-1-ol**

To a solution of 100 g of 2-butyne-1-ol and 158 g of imidazole in 300 mL of dimethylformamide, a solution of 175 g of tert.-butyldimethylsilyl chloride in 100 mL of a 1:1 mixture of hexane and dimethylformamide is added dropwise slowly at 0°C under nitrogen and then the mixture is stirred for 2 hours at 0°C and for 16 hours at 22°C. The reaction mixture is diluted with 2.5 L of ether, washed once with water, once with 5% sulfuric acid, once with water, once with saturated sodium hydrogen carbonate solution and with half-saturated sodium chloride solution to neutrality. After drying over sodium sulfate and filtration, the solution is evaporated in vacuum. The residue thus obtained is purified by chromatography on silica gel. With hexane/0-40% ether, 74.3 g of the compound in the title are obtained as a colorless oil.

IR (film): 3357, 2929, 2858, 1472, 1362, 1255, 1132, 1083, 1015, 837, 778 cm⁻¹

Example 1o**(4R,5S,2'S)-4-Methyl-5-phenyl-3-[1-oxo-2-methyl-6-(tert.-butyldimethylsilyloxy)-hex-4-yn-1-yl]-2-oxazolidinone**

To 21 g of a solution of the silyl ether prepared according to Example 1n in 125 mL of toluene, 11.3 mL of lutidine are added under nitrogen. Then the mixture is cooled to -40°C and, at this temperature, 17.7 mL of trifluoromethanesulfonic acid anhydride are added dropwise. Then, the mixture is diluted with 100 mL of hexane and stirred for 10 minutes. This solution is added under nitrogen through a reversed sintered glass filter to a solution which was prepared from 17.8 g of hexamethyldisilazane in 140 mL of tetrahydrofuran with 73.5 mL of a 1.6 M solution of butyllithium in hexane at -60°C (10 minutes additional stirring time) and 23.3 g (4R,5S)-4-methyl-5-phenyl-3-propionyl-2-oxazolidinone in 62 mL of tetrahydrofuran (30 minutes of additional stirring). Stirring is continued for 1 hour at -60°C and then 6 mL of acetic acid in 5 mL of tetrahydrofuran are added and the reaction mixture is allowed to heat up to 22°C. It is poured into 80 mL of water and extracted three times with ether. The combined organic phases are washed twice with saturated sodium chloride solution and dried over sodium sulfate. After filtration, the mixture is evaporated in vacuum. The residue thus obtained is purified by chromatography on silica gel. With hexane/0-20% ether, 16.0 g of the compound in the title are obtained as a colorless oil.

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 0.10 (6H), 0.90 (9H), 0.92 (3H), 1.28 (3H), 2.47 (1H), 2.61 (1H), 3.96 (1H), 4.26 (2H), 4.78 (1H), 5.68 (1H), 7.31 (1H), 7.3-7.5 (3H) ppm.

Example 1p

(2S)-2-Methyl-6-(tert.-butyldimethylsilyloxy)-4-hexynoic acid ethyl ester

To a solution of 39.3 g of the alkylation product obtained according to Example 1o in 120 mL of ethanol, 9.0 mL of titanium(IV) ethylate are added under nitrogen and the mixture is heated under reflux for 4 hours. The reaction mixture is evaporated in vacuum and the residue is dissolved in 100 mL of ethyl acetate. Water, 3 mL, is added, the mixture is stirred for 20 minutes. The precipitate is filtered off under suction and is washed thoroughly with ethyl acetate. The filtrate is evaporated, 200 mL of hexane are added and the precipitate is filtered off. The precipitate is washed thoroughly with hexane. The filtrate is evaporated in vacuum and the residue thus obtained is purified by chromatography on silica gel. With hexane/0-20% ether, 25.4 g of the compound in the title are obtained as a colorless oil.

¹H-NMR (CD₂Cl₂): δ: 0.10 (3H), 0.90 (9H), 1.2-1.3 (6H), 2.37 (1H), 2.54 (1H), 2.60 (1H), 4.12 (2H), 4.27 (2H) ppm.

Example 1q

(2S)-2-Methyl-6-(tert.-butyldimethylsilyloxy)-hexanoic acid ethyl ester

A solution of 10.5 g of the ester prepared according to Example 1p in 200 mL of ethyl acetate is treated with 1 g of 10% palladium on carbon and the mixture is stirred for 3 hours at 22°C in a hydrogen atmosphere. Then the catalyst is filtered off, washed thoroughly with ethyl acetate and the filtrate is evaporated in vacuum. The residue thus obtained is purified by chromatography on silica gel. With hexane/0-10% ether, 9.95 g of the compound in the title are obtained as a colorless oil.

¹H-NMR (CD₂Cl₂): δ = 0.01 (6H), 0.84 (9H), 1.07 (3H), 1.18 (3H), 1.2-1.7 (6H), 2.38 (1H), 3.57 (2H), 4.05 (2H) ppm.

Example 1r

(2S)-2-Methyl-6-(tert.-butyldimethylsilyloxy)-hexan-1-ol

To a solution of 9.94 g of the ester prepared according to Example 1q in 130 mL of toluene, 63 mL of a 1.2 M solution of diisobutylaluminum hydride in toluene are added at -40°C under nitrogen and the mixture is stirred for 1 hour at this temperature. Then carefully 15

mL of isopropanol and after 10 minutes 30 mL of water are added, the temperature is allowed to come up to 22°C and stirring is continued at this temperature for 2 hours. The precipitate is filtered off, washed thoroughly with ethyl acetate and the filtrate is evaporated in vacuum. The residue thus obtained is purified by chromatography on silica gel. With hexane/0-30% ether, 7.9 g of the compound in the title is obtained as a colorless oil.

$[\alpha]_D = -8.1^\circ$ ($c = 0.97$, CHCl_3)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): $\delta = 0.07$ (3H), 0.89 (9H), 0.91 (3H), 1.0-1.7 (7H), 3.48 (2H), 3.52 (2H) ppm.

Example 1s

(2S)-2-Methyl-6-(tert.-butyldimethylsilyloxy)-1-(tetrahydro-2H-pyran-2-yloxy)-hexane

To 6.4 g of the alcohol prepared according to Example 1r in 26 mL of methylene chloride, 3.52 mL of dihydropyran, followed by 49 mg of p-toluenesulfonic acid monohydrate, are added at 0°C under argon. After stirring for 1.5 hours at 0°C, 10 mL of saturated sodium hydrogen carbonate solution are added and the mixture diluted with ether. The organic phase is washed twice with half-saturated sodium chloride solution and dried over sodium sulfate. After filtration, it is evaporated in vacuum and the residue thus obtained is purified by chromatography on silica gel. With hexane/0-5% ether, 4.75 g of the compound in the title are obtained as a colorless oil.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): $\delta = 0.05$ (6H), 0.89 (9H), 0.92 (3H), 1.0-1.9 (13H), 3.19 (1H), 3.50 (1H), 3.55-3.65 (3H), 4.87 (1H), 4.57 (1H) ppm.

Example 1t

(5S)-5-Methyl-6-(tetrahydro-2H-pyran-2-yloxy)-hexan-1-ol

To a solution of 4.7 g of the THP ether in 170 mL tetrahydrofuran prepared according to Example 1s, 13.5 g of tetrabutylammonium fluoride trihydrate are added under nitrogen and stirring is continued for 3 hours. Then the reaction mixture is diluted with 800 mL of ether and washed three times using 20 mL of half-saturated sodium chloride solution each time and dried over sodium sulfate. After filtration, the mixture is evaporated in vacuum and the residue thus obtained is purified by chromatography on silica gel. With hexane/0-50% ethyl acetate, 2.88 g of the compound in the title are obtained as a colorless oil.

$^1\text{H-NMR}$ (CD_2Cl_2): $\delta = 0.90/0.92$ (3H), 1.1-1.9 (13H), 3.18 (1H), 3.40-3.65 (4H), 3.82 (1H), 4.53 (1H) ppm.

Example 1u**(5S)-5-Methyl-6-(tetrahydro-2H-pyran-2-yloxy)-hexanal**

To 1.08 mL of oxalyl chloride, dissolved in 10 mL of methylene chloride, 1.9 mL of dimethylsulfoxide, dissolved in 7 mL of methylene chloride are added dropwise, carefully, under nitrogen at -70°C, followed by stirring for 10 minutes at this temperature. Then a solution of 2.0 g of the alcohol in 7 mL of methylene chloride prepared according to Example 1t are added dropwise and the mixture is stirred for 2 hours between -60°C and -70°C. Then, 3.86 mL of triethylamine are added and after 1 hour of stirring at -60°C, the reaction mixture is added to 30 mL of water. After phase separation, the aqueous phase is extracted twice using 30 mL of methylene chloride each time. The combined organic phases are washed three times with saturated sodium chloride solution. After drying over sodium sulfate and filtration, the mixture is evaporated in vacuum. Thus, 1.99 g of the aldehyde are obtained, which is used without further purification.

Example 1v**(2RS,6S)-6-Methyl-7-(tetrahydro-2H-pyran-2-yloxy)-heptan-2-ol**

To a solution of 1.98 g of the aldehyde prepared according to Example 1u in 30 mL of ether, 6.16 mL of a 3 M methylmagnesium bromide solution in ether are added slowly under nitrogen at 0°C. After 60 minutes, the mixture is poured slowly into 50 mL of ice-cold saturated ammonium chloride solution and extracted three times with ether. The combined organic phases are washed once with water, twice with saturated sodium chloride solution and dried over sodium sulfate. After filtration, the mixture is evaporated in vacuum and the residue thus obtained is purified by chromatography on silica gel. With hexane/0-60% ether, 1.57 g of the compound in the title are obtained as a colorless oil.

¹H-NMR (CD₂Cl₂: δ = 0.90/0.93 (3H), 1.15 (3H), 1.0-1.9 (13H), 3.18 (1H), 3.4-3.6 (2H), 3.7-3.9 (2H), 4.53 (1H) ppm.

Example 1w**(2S,6RS)-2-Methyl-6-(tert.-butyldiphenylsilyloxy)-1-(tetrahydro-2H-pyran-2-yloxy)-heptane**

To a solution of 1.57 g of the alcohol prepared according to Example 1v and 1.11 g of imidazole in 20 mL of dimethylformamide, 2.13 mL of tert.-butyldiphenylsilyl chloride are added at 0°C, under nitrogen, followed by stirring for 15 minutes at 0°C and for 16 hours at

22°C. The reaction mixture is diluted with 200 mL of ether, washed once with water, once with 10% sulfuric acid, once with saturated sodium hydrogen carbonate solution and with saturated sodium chloride solution to neutrality. After drying over sodium sulfate and filtration, the mixture is evaporated in vacuum. The residue thus obtained is purified by chromatography on silica gel. Using hexane/0-10% ether, 2.87 g of the compound in the title is obtained as a colorless oil.

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 0.87/0.89 (3H), 1.04 (9H), 0.9-1.9 (16H), 3.15 (1H), 3.4-3.6 (2H), 3.8-3.9 (2H), 4.56 (1H), 7.3-7.5 (6H), 7.69 (4H) ppm.

Example 1x

(2S,6RS)-2-Methyl-6-(tert.-butyldiphenylsilyloxy)-heptan-1-ol

To a solution of 2.3 g of the silyl ether prepared according to Example 1w in 100 mL of ethanol, 131 mg of pyridinium-p-toluenesulfonate are added, followed by stirring for 4 hours at 40°C. Then the mixture is evaporated in vacuum and the residue thus obtained is purified by chromatography on silica gel. With hexane/20% ether, 1.68 g of the compound in the title are obtained as a colorless oil.

Example 1y

(2S,6RS)-2-Methyl-6-(tert.-butyldiphenylsilyloxy)-heptanal

The alcohol prepared under Example 1x, 2.13 g, is oxidized in analogy to Example 1u and, after work-up and chromatographic purification, 2.10 g of the compound in the title are isolated as a colorless oil.

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 1.00-1.12 (15H), 1.18-1.63 (6H), 2.22 (1H), 3.83 (1H), 7.32-7.47 (6H), 7.61-7.72 (4H), 9.54 (1H) ppm.

Example 1z

(S)-Dihydro-3-hydroxy-2(3H)-furanone

10 g of L-(-)-malic acid are stirred in 45 mL of trifluoroacetic acid anhydride for 2 hours at 25°C. Then the mixture is evaporated in vacuum, 7 mL of methanol are added to the residue and stirring is continued for 12 hours. This is followed by evaporation in vacuum. The obtained residue is dissolved in 150 mL of absolute tetrahydrofuran. After cooling to 0°C, 150 mL of borane/tetrahydrofuran complex are added and stirring is continued for 2.5 hours at 0°C. Then 150 mL of methanol are added. Stirring is continued at room tempera-

ture for one hour and then the mixture is evaporated in vacuum. The obtained crude product is dissolved in 80 mL of toluene. Then 5 g of Dowex### (activated, acidic) are added and the mixture is boiled for 1 hour under reflux. Then the Dowex### is filtered off and the filtrate is evaporated in vacuum. The obtained crude product (7.61 g) is used in the next step without purification.

Example 1aa

(S)-Dihydro-3-[[[(1,1-dimethylethyl)diphenylsilyl]oxy]-2(3*H*)-furanone

To a solution of 7.61 g of the substance described in Example 1z and 10 g of imidazole in 100 mL of *N,N*-dimethylformamide, 24 mL of *tert*.-butyldiphenylsilyl chloride are added. Stirring is continued for 2 hours at 25°C and the reaction mixture is poured into ice-cold saturated sodium hydrogen carbonate solution. After extraction with ethyl acetate, the organic phase is washed with saturated sodium chloride solution, dried over sodium sulfate and evaporated in vacuum. After column chromatography of the crude product on silica gel with a mixture of hexane/ethyl acetate, 13.4 g of the compound in the title are obtained. ¹H-NMR (CDCl₃): δ = 7.72 (2H), 7.70 (2H), 7.40-7.50 (6H), 4.30-4.42 (2H), 4.01 (1H), 2.10-2.30 (2H), 1.11 (9H) ppm.

Example 1ab

(2*RS*,3*S*)-3-[[[(1,1-Dimethylethyl)diphenylsilyl]oxy]tetrahydro-2-furanol

To a solution of 13.4 g of the substance described in Example 1aa in 150 mL of absolute tetrahydrofuran, 80 mL of a 1 molar solution of diisobutylaluminum hydride in hexane are added at -78°C. Stirring is continued for 45 minutes at -78°C, followed by quenching with water. Then this is extracted with ethyl acetate, the organic phase is washed with saturated sodium chloride solution, dried over sodium sulfate and evaporated in vacuum. The compound in the title is obtained, 13.46 g, which is used in the next step without purification.

Example 1ac

(2*RS*,3*S*)-3-[[[(1,1-Dimethylethyl)diphenylsilyl]oxy]-1,4-pentanediol

To 20 mL of a 3 molar solution of methylmagnesium chloride in tetrahydrofuran, a solution of 13.46 g of the substance described in Example 1ab in 150 mL of absolute tetrahydrofuran is added dropwise at 0°C. Stirring is continued for one hour at 0°C and then the mixture is

poured into saturated aqueous ammonium chloride solution. This is extracted with ethyl acetate, the organic phase is washed with saturated sodium chloride solution, dried over sodium sulfate and evaporated in vacuum. After column chromatography of the crude product of silica gel with a mixture of hexane/ethyl acetate, 11.42 g of the compound in the title are obtained.

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 7.65-7.75 (4H), 7.40-7.55 (6H), 5.20 (1H), 4.30 (2H), 3.70 (1H), 1.80 (2H), 1.05 (9H) ppm.

Example 1ad

(2RS,3S)-5-[[Dimethyl(1,1-dimethylethyl)silyl]oxy]-3-[[[(1,1-dimethylethyl)diphenylsilyl]oxy]-2-pentanol

To a solution of 11.42 g of the substance described under Example 1ac and 3.25 g of 1*H*-imidazole in 120 mL of *N,N*-dimethylformamide, 4.9 g of *tert.*-butyldimethylsilyl chloride are added. The mixture is stirred for 2 hours at 25°C and then the reaction mixture is poured into ice-cold saturated sodium hydrogen carbonate solution. This is extracted with ethyl acetate, the organic phase is washed with saturated sodium chloride solution, dried over sodium sulfate and evaporated in vacuum. After column chromatography of the crude product on silica gel with a mixture of hexane/ethyl acetate, 10.64 g of the compound in the title are obtained.

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 7.60-7.70 (4H), 7.30-7.45 (6H), 3.70-3.80 (2H), 3.40 (1H), 3.00 (1H), 1.80 (1H), 1.60 (1H), 1.05-1.12 (12H), 0.82 (9H), 0.02 (6H) ppm.

Example 1ae

(3S)-5-[[Dimethyl(1,1-dimethylethyl)silyl]oxy]-3-[[[(1,1-dimethylethyl)diphenylsilyl]oxy]-2-pentanone

To 7.37 mL of oxalyl chloride in 80 mL of dichloromethane, 13 mL of dimethylsulfoxide are added at -78°C. Stirring is continued for 3 minutes and then 10.46 g of the substance described in Example 1ad in 100 mL of dichloromethane are added. After another 15 minutes of stirring time, 52 mL of triethylamine are added dropwise. Then the mixture is allowed to heat up to 0°C. Then the reaction mixture is poured into saturated sodium hydrogen carbonate solution. This is extracted with dichloromethane, the organic phase is washed with saturated sodium chloride solution, dried over sodium sulfate and evaporated in

vacuum. After column chromatography of the crude product on silica gel with a mixture of hexane/ethyl acetate, 9.3 g of the compound in the title are obtained.

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 7.60-7.70 (4H), 7.32-7.50 (6H), 4.25 (1H), 3.72 (1H), 3.58 (1H), 2.05 (3H), 1.90 (1H), 1.75 (1H), 1.13 (9H), 0.89 (9H), 0.01 (6H) ppm.

Example 1af

(E,3S)-1-[[Dimethyl(1,1-dimethylethyl)silyl]oxy]-3-[[[(1,1-dimethylethyl)diphenylsilyl]oxy]-4-methyl-5-(2-methylthiazol-4-yl)-pent-4-ene

The solution of 6.82 g of diethyl(2-methylthiazol-4-yl)methanephosphonate in 300 mL of anhydrous tetrahydrofuran is cooled under a dry argon atmosphere to -5°C and then 16.2 mL of a 1.6 molar solution of n-butyllithium in n-hexane is added, the mixture is allowed to warm up to 23°C and is stirred for 2 hours. Then it is cooled to -78°C, the solution of 6.44 g (13.68 mmole) of the compound prepared according to Example 1ae in 150 mL of tetrahydrofuran is added dropwise; the mixture is allowed to heat up to 23°C and is stirred for 16 hours. It is poured into saturated ammonium chloride solution, extracted several times with ethyl acetate, the combined organic extracts are washed with saturated sodium chloride solution and dried over sodium sulfate. The residue obtained after filtration and removal of the solvent is purified by chromatography on fine silica gel with a gradient system of n-hexane and ethyl acetate. Thus, 6.46 g (11.4 mmole, 83%) of the compound in the title are isolated as a colorless oil.

¹H-NMR (CDCl₃): δ = -0.04 (6H), 0.83 (9H), 1.10 (9H), 1.79 (1H), 1.90 (1H), 1.97 (3H), 2.51 (3H), 3.51 (2H), 4.38 (1H), 6.22 (1H), 6.74 (1H), 7.23-7.47 (6H), 7.63 (2H), 7.70 (2H) ppm.

Example 1ag

(E,3S)-3-[[[(1,1-Dimethylethyl)diphenylsilyl]oxy]-4-methyl-5-(2-methylthiazol-4-yl)-pent-4-en-1-ol

The solution of 4.79 g (8.46 mmole) of the compound prepared according to Example 1af in 48 mL of tetrahydrofuran is treated with 48 mL of a 65:35:10 mixture of glacial acetic acid/water/tetrahydrofuran and is stirred for 2.5 days at 23°C. It is poured into saturated sodium carbonate solution, extracted several times with ethyl acetate, the combined organic extracts are washed with saturated sodium chloride solution and dried over sodium sulfate. The residue obtained after filtration and removal of the solvent is purified by chromatography

on fine silica gel with a gradient system of n-hexane and ethyl acetate. Thus, 3.42 g (7.57 mole, 90%) of the compound in the title were isolated as a colorless oil.

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 1.10 (9H), 1.53 (1H), 1.81 (2H), 1.96 (3H), 2.71 (3H), 3.59 (2H), 4.41 (1H), 6.38 (1H), 6.78 (1H), 7.26-7.49 (6H), 7.65 (2H), 7.72 (2H) ppm.

Example 1ah

(E,3S)-1-Iodine-3-[[[(1,1-Dimethylethyl)diphenylsilyl]oxy]-4-methyl-5-(2-methylthiazol-4-yl)-pent-4-ene

The solution of 8.41 g of triphenylphosphine in 120 mL of dichloromethane is treated at 23°C under a dry argon atmosphere with 2.19 g of imidazole, 8.14 g of iodine, the solution of 12.2 g (27.0 mmole) of the compound prepared according to Example 1ag in 30 mL of dichloromethane is added dropwise and the mixture is stirred for 0.5 hours. The solution is chromatographed on fine silica gel with a gradient system of n-hexane and ethyl acetate.

Thus, 12.15 g (21.6 mmole, 80%) of the compound in the title are isolated as a colorless oil.

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 1.08 (9H), 1.96 (3H), 2.10 (2H), 2.70 (3H), 2.87-3.08 (2H), 4.24 (1H), 6.32 (1H), 6.79 (1H), 7.28-7.48 (6H), 7.60-7.72 (4H) ppm.

Example 1ai

(5E,3S)-[3-[[[(1,1-Dimethylethyl)diphenylsilyl]oxy]-4-methyl-5-(2-methylthiazol-4-yl)-pent-4-en-1-yl]-triphenylphosphonium iodide

The suspension of 12.55 g (22.3 mmole) of the compound prepared according to Example 1ah, 85 g of triphenylphosphine and 11.6 mL of N-ethyldiisopropylamine is stirred under a dry argon atmosphere for 16 hours at 80°C. After cooling, diethyl ether is added, the mixture is filtered and the residue is washed several times with diethyl ether and recrystallized from ethyl acetate. Thus, 15.7 g (19.1 mmole, 74%) of the compound in the title are isolated as a crystalline solid.

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 1.07 (9H), 1.68-1.92 (2H), 1.98 (3H), 2.70 (3H), 2.93 (1H), 3.30 (1H), 4.53 (1H), 6.62 (1H), 7.03 (1H), 7.23-7.47 (6H), 7.48-7.72 (16H), 7.73-7.85 (3H) ppm.

Example 1ak

(4S(4R,5S,6S,10RS))-4-(2,6-Dimethyl-10-[[[(1,1-dimethylethyl)diphenylsilyl]oxy]-4-ethyl-5-hydroxy-3-oxo-undec-2-yl)-2,2-dimethyl-[1,3]dioxane (A) and
(4S(4S,5R,6S,10RS))-4-(2,6-dimethyl-10-[[[(1,1-dimethylethyl)diphenylsilyl]oxy]-4-ethyl-5-hydroxy-3-oxo-undec-2-yl)-2,2-dimethyl-[1,3]dioxane (B)

The solution of 1.96 mL of diisopropylamine in 44 mL of anhydrous tetrahydrofuran is cooled in a dry argon atmosphere to -30°C, followed by the addition of 6.28 mL of a 2.4 molar solution of n-butyllithium in n-hexane and stirring for another 15 minutes. At -78°C, a solution of 3.08 g (13.47 mmole) of the compound prepared according to Example 1m in 44 mL of tetrahydrofuran are added dropwise and is allowed to react for 1 hour. Then, a solution of 5.77 g (15.1 mmole) of the compound prepared according to Example 1y in 44 mL of tetrahydrofuran is added and, after 45 minutes, the mixture is poured into saturated ammonium chloride solution. It is diluted with water, extracted several times with ethyl acetate, the combined organic extracts are washed with saturated sodium chloride solution, dried over sodium sulfate and evaporated in vacuum. After column chromatography on silica gel with a gradient system of n-hexane and ethyl acetate, in addition to 13% starting material, 4.03 g (5.92 mmole, 44%) of the compound in title A as well as 1.58 g (2.32 mmole, 17%) of a diastereoisomer B are obtained.

¹H-NMR (CDCl₃) of A: δ = 0.79 (3H), 0.85 (3H), 0.90-1.10 (16H), 1.19-1.79 (10H), 1.26 (3H), 1.32 (3H), 1.38 (3H), 2.79 (1H), 3.18 (1H), 3.42 (1H), 3.78-3.92 (2H), 3.98 (1H), 4.17 (1H), 7.30-7.46 (6H), 7.62-7.72 (4H) ppm.

¹H-NMR (CDCl₃) of B: δ = 0.83 (3H), 0.91 (3H), 0.94-1.12 (16H), 1.19 (3H), 1.15-1.80 (10H), 1.31 (3H), 1.41 (3H), 2.54 (1H), 3.18 (1H), 3.47 (1H), 3.78-3.91 (2H), 3.97 (1H), 4.14 (1H), 7.31-7.47 (6H), 7.62-7.73 (4H) ppm.

Example 1al

(4S(4R,5S,6S,10RS))-4-(2,6-Dimethyl-10-[[[(1,1-dimethylethyl)diphenylsilyl]oxy]-4-ethyl-3-oxo-5-(tetrahydropyran-2-yloxy)-undec-2-yl)-2,2-dimethyl-[1,3]dioxane

The solution of 4.02 g (6.58 mmole) of the compound prepared according to Example 1ak is reacted in analogy to Example 1a and, after work-up and purification, 4.26 g (6.13 mmole, 93%) of the compound in the title are isolated as a colorless oil.

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 0.67-1.97 (47H), 3.02 + 3.12 (1H), 3.38 (1H), 3.48-4.04 (5H), 4.18 + 4.26 (1H), 4.42 + 4.50 (1H), 7.30-7.46 (6H), 7.61-7.72 (4H) ppm.

Example 1am

(4S(4R,5S,6S,10RS))-4-(2,6-Dimethyl-4-ethyl-10-hydroxy-3-oxo-5-(tetrahydropyran-2-yloxy)-undec-2-yl)-2,2-dimethyl-[1,3]dioxane

The solution of 4.26 g (6.13 mmole) of the compound prepared according to Example 1al is reacted in analogy to Example 1i and, after work-up and purification, 2.38 g (5.21 mmole, 85%) of the compound in the title are isolated as a colorless oil.

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 0.78 + 0.84 (3H), 0.92-1.10 (6H), 1.13-1.98 (29H), 2.43 (1H), 3.06 + 3.18 (1H), 3.42 (1H), 3.60-4.04 (5H), 4.21 + 4.28 (1H), 4.42 + 4.54 (1H) ppm.

Example 1an

(4S(4R,5S,6S))-4-(3,10-Dioxo-2,6-dimethyl-4-ethyl-5-(tetrahydropyran-2-yloxy)-undec-2-yl)-2,2-dimethyl-[1,3]dioxane

The solution of 2.49 g (5.45 mmole) of the compound prepared according to Example 1am is reacted in analogy to Example 1m and, after work-up and purification, 2.24 g (4.93 mmole, 90%) of the compound in the title are isolated as a colorless oil.

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 0.78 + 0.86 (3H), 0.90-1.37 (15H), 1.37-1.95 (15H), 2.13 (3H), 2.42 (2H), 3.07 + 3.18 (1H), 3.42 (1H), 3.60-4.04 (4H), 4.22 + 4.27 (1H), 4.41 + 4.53 (1H) ppm.

Example 1ao

(4S(4R,5S,6S,10E/Z,13S,14E))-4-(13-[[[(1,1-Dimethylethyl)dimethylsilyl]oxy]-4-ethyl-15-(2-methyl-4-thiazolyl)-3-oxo-5-(tetrahydropyran-2-yloxy)-2,6,10,14-tetramethylpentadeca-10,14-dien-2-yl)-2,2-dimethyl-[1,3]dioxane

The suspension of 4.92 g (5.97 mmole) of the compound prepared in analogy to Example 1ai, (5E,3S)-[3-[[[(1,1-dimethylethyl)dimethylsilyl]oxy]-4-methyl-5-(2-methylthiazol-4-yl)-pent-4-en-1-yl]-triphenylphosphonium iodide, in 14 mL of anhydrous tetrahydrofuran, is treated at 0°C in a dry argon atmosphere with 5.96 mL of a 1 M solution of sodium-bis-(trimethylsilyl)-amide in tetrahydrofuran and the mixture is allowed to heat up to 23°C. To the red solution, the solution of 877 mg (1.93 mmole) of the compound prepared according to Example 1an in 14 mL of tetrahydrofuran is added slowly, dropwise, followed by stirring for 2 hours, pouring into saturated ammonium chloride solution and extracting several times with ethyl acetate. The combined organic extracts are dried over sodium sulfate and evaporated in vacuum. After column chromatography on silica gel, with a gradient system

of n-hexane and ethyl acetate, in addition to 29% starting material, 732 mg (0.98 mmole, 51%) of the compound in the title are obtained.

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 0.01 (3H), 0.05 (3H), 0.79 (3H), 0.81-1.02 (6H), 0.90 (9H), 1.04-1.38 (11H), 1.38-2.08 (19H), 1.60 (3H), 2.01 (3H), 2.16-2.34 (2H), 2.72 (3H), 3.06 + 3.17 (1H), 3.42 (1H), 3.68 (1H), 3.80-4.03 (3H), 4.03-4.32 (2H), 4.46 + 4.54 (1H), 5.13 (1H), 6.45 (1H), 6.92 (1H) ppm.

Example 1ap

(3S,6R,7S,8S,12E/Z,15S,16E)-6-Ethyl-17-(2-methyl-4-thiazolyl)-5-oxo-4,4,8,12,16-pentamethyl-heptadeca-12,16-diene-1,3,7,15-tetraol (A) and

(3S,6R,7S,8S,12E/Z,15S,16E)-15-[[[(1,1-Dimethylethyl)dimethylsilyl]oxy]-6-ethyl-17-(2-methyl-4-thiazolyl)-5-oxo-4,4,8,12,16-pentamethyl-heptadeca-12,16-diene-1,3,7-triol (B)

The solution of 732 mg (0.98 mmole) of the compound prepared according to Example 1ao is reacted in analogy to Example 1f and, after work-up and purification, 98 mg (0.19 mmole, 20%) of compound A in the title as well as 380 mg (0.61 mmole, 62%) of compound B in the title are isolated as colorless oils.

¹H-NMR (CDCl₃) of A: δ = 0.79-0.95 (6H), 0.98-1.19 (4H), 1.21-1.86 (15H), 1.92-2.17 (5H), 2.33 (2H), 2.74 (3H), 2.87-3.23 (3H), 3.31-3.50 (1H), 3.65-3.92 (3H), 4.05-4.20 (2H), 5.10-5.25 (1H), 6.53 (1H), 6.96 (1H) ppm.

¹H-NMR (CDCl₃) of B: δ = 0.01 + 0.05 (6H), 0.80-0.96 (15H), 1.01-1.17 (4H), 1.20-1.68 (4H), 1.68-1.90 (10H), 1.90-2.16 (5H), 2.25 (2H), 2.73 + 2.77 (3H), 2.91 (1H), 3.19 (1H), 3.42 (1H), 3.61 (1H), 3.79-3.93 (3H), 3.99-4.19 (2H), 5.10 + 5.20 (1H), 6.42 (1H), 6.94 (1H) ppm.

Example 1aq

(3S,6R,7S,8S,12E/Z,15S,16E)-6-Ethyl-17-(2-methyl-4-thiazolyl)-4,4,8,12,16-pentamethyl-1,3,7,15-tetrakis-[[dimethyl(1,1-dimethylethyl)silyl]oxy]-heptadeca-12,16-dien-5-one

The solution of 520 mg (approximately 0.86 mmole) of a mixture of the compounds A and B prepared according to Example 1ap in 25 mL of anhydrous dichloromethane is cooled in a dry argon atmosphere to -78°C, 2.6 mL of 2,6-lutidine and 2.57 mL of trifluoromethanesulfonic acid tert.-butyldimethylsilyl ester are added and the mixture is stirred for 16 hours. It is poured into saturated sodium hydrogen carbonate solution and extracted several times with

dichloromethane. The combined organic extracts are dried over sodium sulfate and evaporated in vacuum. After column chromatography on silica gel with a gradient system of n-hexane and ethyl acetate, 1.14 g (maximum 0.86 mmole, maximum 100%) of the title compound are isolated, which still contains silanol.

¹H-NMR (CDCl₃) of an analytically purified sample: ¹H-NMR (CDCl₃) δ = -0.04-0.11 (24H), 0.78-0.96 (42H), 1.13 (3H), 1.20 (3H), 1.02-1.65 (6H), 1.58 + 1.68 (3H), 1.72 (1H), 1.88-2.07 (2H), 2.00 (3H), 2.23 (2H), 2.71 (3H), 3.01 (1H), 3.52-3.73 (2H), 3.82 (1H), 3.91 (1H), 4.09 (1H), 5.13 (1H), 6.45 (1H), 6.91 (1H) ppm.

Example 1ar

(3S,6R,7S,8S,12E/Z,15S,16E)-3,7,15-6-Ethyl-tris-[[dimethyl(1,1-dimethylethyl)silyl]oxy]-1-hydroxy-17-(2-methyl-4-thiazolyl)-4,4,8,12,16-pentamethyl-heptadeca-12,16-dien-5-one
The solution of 1.14 g (maximum 0.86 mmole) of the compound, prepared according to Example 1aq in a mixture of 8 mL of dichloromethane and 8 mL of methanol, is treated at 0°C under a dry argon atmosphere with 204 mg of camphor-10-sulfonic acid, is allowed to warm up to 23°C and is stirred for another 1.5 hours. Then triethylamine is added, and the mixture is poured into a saturated sodium hydrogen carbonate solution and is extracted several times with dichloromethane. The combined organic extracts are dried over sodium sulfate and evaporated in vacuum. After column chromatography on fine silica gel with a gradient system of n-hexane and ethyl acetate, 618 mg (0.78 mmole, 90%) of the compound in the title are isolated.

¹H-NMR (CDCl₃): δ = -0.02-0.13 (18H), 0.77-0.98 (33H), 1.01-1.80 (10H), 1.08 (3H), 1.19 (3H), 1.55 + 1.66 (3H), 1.74-2.05 (2H), 2.00 (3H), 2.25 (2H), 2.70 (3H), 3.00 (1H), 3.68 (2H), 3.85 (1H), 4.08 (2H), 5.14 (1H), 6.44 (1H), 6.90 (1H) ppm.

Example 1as

(3S,6R,7S,8S,12E/Z,15S,16E)-6-Ethyl-3,7,15-tris-[[dimethyl(1,1-dimethylethyl)silyl]oxy]-4,4,8,12,16-pentamethyl-17-(2-methyl-4-thiazolyl)-5-oxo-heptadeca-12,16-dienal
The compound prepared according to Example 1ar, 510 mg (0.64 mmole), is reacted in analogy to Example 1k and, after work-up, 545 mg (maximum 0.64 mmole) of the compound in the title are isolated as crude product, which is reacted further without purification.

Example 1at

(3S,6R,7S,8S,12E/Z,15S,16E)-6-Ethyl-3,7,15-tris-[[dimethyl(1,1-dimethylethyl)silyl]oxy]-4,4,8,12,16-pentamethyl-17-(2-methyl-4-thiazolyl)-5-oxo-heptadeca-12,16-dienoic acid

The solution of 545 mg (maximum 0.64 mmole) of the compound prepared according to Example 1as in 15 mL of acetone is cooled to -30°C, treated with 460 µL of a standardized, 8 N chromium-sulfuric acid solution and is stirred for 1 hour. It is poured into a mixture of water and diethyl ether, the organic phase is washed with saturated sodium chloride solution and dried over sodium sulfate. After filtration and removal of the solvent, 410 mg (0.47 mmole, 74% based on the educt in Example 1as) of the compounds in the title, which can be separated by chromatography, are isolated as a pale-yellow oil.

¹H-NMR (CDCl₃) of the Z-isomer: δ = -0.02-0.15 (18H), 0.80-0.95 (33H), 1.03-2.28 (12H), 1.17 (3H), 1.18 (3H), 1.69 (3H), 1.96 (3H), 2.35 (1H), 2.54 (1H), 2.71 (3H), 3.03 (1H), 3.81 (1H), 4.16 (1H), 4.41 (1H), 5.20 (1H), 6.53 (1H), 6.94 (1H) ppm.

¹H-NMR (CDCl₃) of the E-isomer: δ = -0.03-0.16 (18H), 0.79-0.95 (33H), 0.99-2.06 (10H), 1.17 (3H), 1.19 (3H), 1.57 (3H), 1.97 (3H), 2.26 (2H), 2.32 (1H), 2.61 (1H), 2.70 (3H), 3.09 (1H), 3.85 (1H), 4.09 (1H), 4.36 (1H), 5.12 (1H), 6.48 (1H), 6.94 (1H) ppm.

Example 1au

(3S,6R,7S,8S,12E/Z,15S,16E)-3,7-bis-[[dimethyl(1,1-dimethylethyl)silyl]oxy]-15-hydroxy-6-ethyl-17-(2-methyl-4-thiazolyl)-5-oxo-4,4,8,12,16-pentamethyl-heptadeca-12,16-dienoic acid

Variant I:

The solution of 310 mg (0.36 mmole) of the acid prepared according to Example 1at in 30 mL of anhydrous tetrahydrofuran is treated under a dry argon atmosphere with 500 µL of a hydrogen fluoride/pyridine complex, and 7.1 mL of a 1.1 M solution of tetrabutylammonium fluoride in tetrahydrofuran and stirred for 3 days at 50°C. It is poured into saturated ammonium chloride solution, extracted several times with ethyl acetate, the combined organic extracts are washed with saturated sodium chloride solution and dried over sodium sulfate. After filtration and removal of the solvent, the residue is purified by chromatography on approximately 200 mL of fine silica gel with a gradient system of dichloromethane and methanol. Thus, 125 mg (maximum 0.24 mmole, maximum 66%) are isolated, which still contain tetrabutylammonium salts.

Variant II:

In analogy to Example 1t, 32 mg (37 μ mole) of the acid prepared in Example 1at is reacted and, after work-up and purification, 16 mg (31 μ mole, 83%) of the compound in the title are isolated as a colorless oil.

¹H-NMR (CDCl₃) of the Z isomer: δ = 0.01-0.14 (12H), 0.80-0.99 (24H), 1.02-1.67 (7H), 1.18 (3H), 1.19 (3H), 1.70 (1H), 1.73 (3H), 1.97 (1H), 2.01 (3H), 2.14 (1H), 2.27-2.40 (3H), 2.53 (1H), 2.71 (3H), 2.81 (1H), 3.01 (1H), 3.82 (1H), 4.17 (1H), 4.48 (1H), 5.19 (1H), 6.69 (1H), 6.95 (1H) ppm.

¹H-NMR (CDCl₃) of the E isomer: δ = -0.02-0.11 (12H), 0.73-0.95 (24H), 1.00-1.63 (7H), 1.12 (3H), 1.17 (3H), 1.60 (3H), 1.71 (1H), 1.89-2.06 (2H), 2.00 (3H), 2.22-2.39 (3H), 2.53 (1H), 2.69 (3H), 2.79 (1H), 3.02 (1H), 3.79 (1H), 4.15 (1H), 4.34 (1H), 5.15 (1H), 6.56 (1H), 6.92 (1H) ppm.

Example 1aw

(4S,7R,8S,9S,13E/Z,16S(E))-4,8-bis-[[dimethyl(1,1-dimethylethyl)silyl]oxy]-7-ethyl-16-(1-methyl-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-1-oxa-5,5,9,13-tetramethyl-cyclohexadec-13-en-2,6-dione

The solution of 55 mg (73 μ mole) of the compound prepared according to Example 1au in 0.8 mL of anhydrous tetrahydrofuran is treated in a dry argon atmosphere with 46 μ L of triethylamine, 44 μ L of 2,4,6-trichlorobenzoyl chloride and stirred for 20 minutes. Then, this is diluted with 20 mL of tetrahydrofuran, 68 mg of 4-dimethylaminopyridine are added and the mixture is stirred for 30 minutes at 23°C. It is evaporated to dryness, taken up in a little dichloromethane and purified by chromatography on 100 mL of fine silica gel with a gradient system of n-hexane and ethyl acetate. Thus, 49 mg (65 μ mole, 89%) of the compounds in the title are isolated as colorless oil.

¹H-NMR (CDCl₃) of the Z-isomer: δ = -0.12 (3H), 0.08 (3H), 0.10 (3H), 0.13 (3H), 0.73 (3H), 0.79-1.78 (7H), 0.85 (9H), 0.93 (9H), 0.99 (3H), 1.10 (3H), 1.18 (3H), 1.67 (3H), 1.88 (1H), 2.05 (1H), 2.09 (3H), 2.45 (1H), 2.54-2.74 (2H), 2.69 (3H), 2.77 (1H), 3.08 (1H), 4.00 (2H), 4.56 (1H), 5.16 (1H), 6.56 (1H), 6.95 (1H) ppm.

¹H-NMR (CDCl₃) of the E isomer: δ = 0.02-0.16 (12H), 0.78-1.00 (24H), 1.09 (3H), 1.14-1.93 (8H), 1.20 (3H), 1.59 (3H), 2.09-2.21 (1H), 2.13 (3H), 2.39 (1H), 2.43-2.64 (3H), 2.70 (3H), 2.98 (1H), 3.95 (1H), 4.40 (1H), 5.21 (1H), 5.29 (1H), 6.51 (1H), 6.92 (1H) ppm.

Example 1

(4S,7R,8S,9S,13Z,16S(E))-4,8-Dihydroxy-7-ethyl-16-(1-methyl-2-(2-methyl-4-thiazolyl)-ethenyl)-1-oxa-5,5,9,13-tetramethyl-cyclohexadec-13-en-2,6-dione (A) and
(4S,7R,8S,9S,13E,16S(E))-4,8-Dihydroxy-7-ethyl-16-(1-methyl-2-(2-methyl-4-thiazolyl)-ethenyl)-1-oxa-5,5,9,13-tetramethyl-cyclohexadec-13-en-2,6-dione (B)

The solution of 48 mg (64 μ mole) of the compound prepared according to Example 1a in 3 mL of anhydrous dichloromethane is treated at -20°C under a dry argon atmosphere with 220 μ L of approximately 20% trifluoroacetic acid, followed by stirring for 1 hour. It is poured into a saturated sodium hydrogen carbonate solution, extracted with dichloromethane and the organic phase is dried over sodium sulfate. After filtration and removal of the solvent, the residue is purified by repeated chromatography on analytical thin-layer plates. A mixture of n-hexane and ethyl acetate is used as solvent, and ethyl acetate as eluting agent. Thus, 13 mg (25 μ mole, 39%) of compound A in the title as well as 12 mg (23 μ mole, 36%) of compound B in the title are isolated, each as a colorless oil.

¹H-NMR (CDCl₃) of A: δ = 0.89 (3H), 1.04 (3H), 1.09 (3H), 1.19-1.94 (8H), 1.33 (3H), 1.70 (3H), 2.07 (3H), 2.15-2.33 (2H), 2.38 (1H), 2.44-2.74 (3H), 2.70 (3H), 3.23 (1H), 3.62 (1H), 3.72 (1H), 4.24 (1H), 5.12 (1H), 5.22 (1H), 6.57 (1H), 6.95 (1H) ppm.

¹H-NMR (CDCl₃) of B: δ = 0.84 (3H), 1.01 (6H), 1.29 (3H), 1.38-2.00 (8H), 1.61 (3H), 2.07 (3H), 2.20 (1H), 2.22-2.50 (3H), 2.58 (1H), 2.70 (3H), 3.37 (1H), 3.73 (1H), 4.02 (1H), 4.12 (1H), 4.41 (1H), 5.05 (1H), 5.38 (1H), 6.57 (1H), 6.99 (1H) ppm.

Example 2

(1S,3S(E),7S,10R,11S,12S,16R)-7,11-Dihydroxy-3-(1-methyl-2-(2-methyl-4-thiazolyl)-ethenyl)-10-ethyl-8,8,12,16-tetramethyl-4,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecane-5,9-dione (A) and
(1R,3S(E),7S,10R,11S,12S,16S)-7,11-dihydroxy-3-(1-methyl-2-(2-methyl-4-thiazolyl)-ethenyl)-10-ethyl-8,8,12,16-tetramethyl-4,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecane-5,9-dione (B)

The solution of 10 mg (19 μ mole) of compound A prepared according to Example 1 in 1 mL of dichloromethane is treated in a dry argon atmosphere at -10°C with 10 mg of an approximately 80% meta-chloroperbenzoic acid and is stirred for 4 hours at 0°C. It is poured into a saturated sodium hydrogen carbonate solution, extracted with dichloromethane and the organic phase is dried over sodium sulfate. After filtration and removal of the solvent, the

residue is purified by repeated chromatography on analytical thin-layer plates. Mixtures of n-hexane and ethyl acetate as well as dichloromethane and methanol serve as solvents, and ethyl acetate as eluting agent. Thus, 4.5 mg (8.4 μ mole, 44%) of compound A in the title as well as 1 mg (1.9 μ mole, 10%) of compound B in the title are isolated as a colorless foam.

¹H-NMR (CDCl₃) of A: δ = 0.86 (3H), 1.00 (3H), 1.05 (3H), 1.28 (3H), 1.33-2.12 (10H), 1.38 (3H), 2.11 (3H), 2.41 (1H), 2.57 (1H), 2.70 (3H), 2.77-2.85 (2H), 3.38 (1H), 3.49 (1H), 3.49 (1H), 3.67 (1H), 4.27 (1H), 4.56 (1H), 5.46 (1H), 6.57 (1H), 6.97 (1H) ppm.

¹H-NMR (CDCl₃) of B: δ = 0.85 (3H), 0.95 (3H), 1.03 (3H), 1.22-1.73 (10H), 1.30 (3H), 1.38 (3H), 2.08 (1H), 2.61 (3H), 2.41-2.59 (2H), 2.71 (3H), 2.91 (1H), 2.99 (1H), 3.24 (1H), 3.24 (1H), 3.43 (1H), 3.96 (1H), 4.30 (1H), 5.60 (1H), 6.60 (1H), 6.98 (1H) ppm.

Example 3

(1R,3S(E),7S,10R,11S,12S,16R)-7,11-Dihydroxy-3-(1-methyl-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-10-ethyl-8,8,12,16-tetramethyl-4,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecane-5,9-dione (A) and

(1S,3S(E),7S,10R,11S,12S,16S)-7,11-dihydroxy-3-(1-methyl-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-10-ethyl-8,8,12,16-tetramethyl-4,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecane-5,9-dione (B)

Compound B, prepared according to Example 1, 10 mg (19 μ mole), is reacted in analogy to Example 2 and, after work-up and purification, 6 mg (11 μ mole, 59%) of a mixture of the two compounds in the title are isolated as a colorless foam.

¹H-NMR (CDCl₃) of A or B: δ = 0.86 (3H), 0.96 (3H), 1.03 (3H), 1.06-2.08 (11H), 1.28 (3H), 1.38 (3H), 2.09 (3H), 2.46-2.59 (2H), 2.70 (3H), 2.87 (1H), 3.02 (1H), 3.33 (1H), 3.79 (1H), 4.22 (1H), 4.34 (1H), 5.49 (1H), 6.65 (1H), 7.00 (1H) ppm.

¹H-NMR (CDCl₃) of B or A: δ = 0.86 (3H), 0.96 (3H), 1.09 (3H), 1.21-1.94 (9H), 1.25 (3H), 1.37 (3H), 2.03 (2H), 2.09 (3H), 2.50-2.61 (2H), 2.71 (3H), 2.87 (1H), 2.94 (1H), 3.28 (1H), 3.67 (1H), 3.72 (1H), 4.27 (1H), 5.46 (1H), 6.59 (1H), 6.97 (1H) ppm.

Example 4

(4S,7S,8R,9S,13Z,16S(E))-4,8-Dihydroxy-7-ethyl-16-(1-methyl-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-1-oxa-5,5,9,13-tetramethyl-cyclohexadec-13-ene-2,6-dione (A) and

(4S,7S,8R,9S,13E,16S(E))-4,8-dihydroxy-7-ethyl-16-(1-methyl-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-1-oxa-5,5,9,13-tetramethyl-cyclohexadec-13-ene-2,6-dione (B)

The diastereoisomeric compound B prepared according to Example 1ak is reacted in analogy to Examples 1al to 1aw and 1 to obtain the compounds A and B in the title.

Example 5

(1S,3S(E),7S,10S,11R,12S,16R)-7,11-Dihydroxy-3-(1-methyl-2-(2-methyl-4-thiazolyl)-ethenyl)-10-ethyl-8,8,12,16-tetramethyl-4,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecane-5,9-dione (A) and

(1R,3S(E),7S,10S,11R,12S,16S)-7,11-dihydroxy-3-(1-methyl-2-(2-methyl-4-thiazolyl)-ethenyl)-10-ethyl-8,8,12,16-tetramethyl-4,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecane-5,9-dione (B)

The compound A prepared according to Example 4 is reacted in analogy to Example 2 to form the separable title compounds A and B.

Example 6

(1S,3S(E),7S,10S,11R,12S,16R)-7,11-Dihydroxy-3-(1-methyl-2-(2-methyl-4-thiazolyl)-ethenyl)-10-ethyl-8,8,12,16-tetramethyl-4,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecane-5,9-dione and

(1R,3S(E),7S,10S,11R,12S,16S)-7,11-dihydroxy-3-(1-methyl-2-(2-methyl-4-thiazolyl)-ethenyl)-10-ethyl-8,8,12,16-tetramethyl-4,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecane-5,9-dione

The compound B prepared according to Example 4 is reacted in analogy to Example 2 to form a mixture of the compounds in the title.

Example 7

(4S,7R,8S,9S,13(Z),16S(E))-4,8-Dihydroxy-5,5,7,9,13-pentamethyl-16-((3-pyridyl)ethenyl)-1-oxa-cyclohexadec-13-ene-2,6-dione (A) and

(4S,7R,8S,9S,13E,16S(E))-4,8-dihydroxy-5,5,7,9,13-pentamethyl-16-((3-pyridyl)ethenyl)-1-oxa-cyclohexadec-13-ene-2,6-dione (B)

Example 7a

(Z,3S)-1-[[Dimethyl(1,1-dimethylethyl)silyl]oxy]-3-[[[(1,1-dimethylethyl)diphenylsilyl]oxy]-4-methyl-5-(3-pyridyl)-pent-4-ene (A) and

(E,3S)-1-[[dimethyl(1,1-dimethylethyl)silyl]oxy]-3-[[[(1,1-dimethylethyl)diphenylsilyl]oxy]-4-methyl-5-(3-pyridyl)-pent-4-ene (B)

In analogy to Example 1af, 4.8 g (10.2 mmole) of the compound prepared according to Example 1ae is reacted using diethyl(3-pyridyl)methanephosphonate and, after work-up and purification, 448 mg (0.82 mmole, 8%) of compound A in the title, as well as 3.5 g (6.41 mmole, 63%) of compound B in the title are isolated, each as a colorless oil.

¹H-NMR (CDCl₃) of A: δ = -0.06 (6H), 0.81 (9H), 1.01 (9H), 1.75 (1H), 1.97 (4H), 3.48 (2H), 4.83 (1H), 6.11 (1H), 6.97 (1H), 7.11-7.30 (5H), 7.30-7.39 (2H), 7.39-7.50 (4H), 8.08 (1H), 8.33 (1H) ppm.

¹H-NMR (CDCl₃) of B: δ = -0.01 (6H), 0.85 (9H), 1.11 (9H), 1.78 (3H), 1.83 (1H), 1.97 (1H), 3.58 (2H), 4.42 (1H), 6.03 (1H), 7.21 (1H), 7.28-7.50 (7H), 7.62-7.75 (4H), 8.29 (1H), 8.41 (1H) ppm.

Example 7b

(E,3S)-3-[[[(1,1-Dimethylethyl)diphenylsilyl]oxy]-4-methyl-5-(3-pyridyl)-pent-4-en-1-ol

Analogously to Example 1ag, 3.5 g (6.41 mmole) of the compound prepared according to Example 7aB in the German; should it be 7ab?), reacted with a 65:35:10 mixture of glacial acetic acid/water/tetrahydrofuran. Thus, after purification, 2.1 g (4.86 mmole, 76%) are obtained.

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 1.12 (9H), 1.75 (3H), 1.88 (2H), 3.65 (2H), 4.45 (1H), 6.25 (1H), 7.21 (1H), 7.28-7.50 (7H), 7.60-7.75 (4H), 8.30 (1H), 8.44 (1H) ppm.

Example 7c

(E,3S)-1-Iodine-3-[[[(1,1-dimethylethyl)diphenylsilyl]oxy]-4-methyl-5-(3-pyridyl)-pent-4-ene

Analogously to Example 1ah, starting from 2.1 g (4.86 mmole) of the compound described under Example 7b, 1.98 g (3.66 mmole, 75%) of the compound in the title are obtained.

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 1.11 (9H), 1.78 (3H), 2.17 (2H), 3.03 (2H), 4.29 (1H), 6.19 (1H), 7.22 (1H), 7.30-7.50 (7H), 7.63-7.75 (4H), 8.32 (1H), 8.44 (1H) ppm.

Example 7d

(5E,3S)-[3-[[[(1,1-Dimethylethyl)diphenylsilyl]oxy]-4-methyl-5-(3-pyridyl)-pent-4-en-1-yl]-triphenylphosphonium iodide

Analogously to Example 1ai, starting from 1.98 g (3.66 mmole) of the compound described in Example 7c, 2.35 g (2.93 mmole, 80%) of the compound in the title are obtained.

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 1.08 (9H), 1.80 (3H), 3.27 (1H), 3.56 (1H), 4.66 (1H), 6.52 (1H), 7.25-7.90 (27H), 8.35 (1H), 8.46 (1H) ppm.

Example 7e

(4S(4R,5S,6S,10E/Z,13S,14E))-4-(13-(((1,1-Dimethylethyl)diphenylsilyl)oxy]2,4,6,10,14-pentamethyl-15-(3-pyridyl)-3-oxo-5-(tetrahydropyran-2-yloxy)-pentadeca-10,14-dien-2-yl)-2,2-dimethyl-[1,3]dioxane

Analogously to Example 1ao, 800 mg (1.76 mmole) the compound prepared in analogy to the examples 1l (reaction with ethyl magnesium bromide) to 1an, (4S(4R,5S,6S))-4-(3,10-dioxo-2,4,6-trimethyl-5-(tetrahydropyran-1-yloxy)-undec-2-yl)-2,2-dimethyl-[1,3]dioxane with is reacted 4.24 g (5.28 mmole) of the compound described in Example 7d and 5.44 mL of a 1 M solution of sodium-bis-(trimethylsilyl)-amide in tetrahydrofuran. Thus, 684 mg (0.79 mmole, 45%) of the compound in the title are obtained.

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 0.86-0.98 (3H), 0.98-1.94 (45H), 2.20-2.42 (2H), 3.22 (1H), 3.42 (1H), 3.58-4.02 (4H), 4.08-4.22 (2H), 4.46 + 4.52 (1H), 5.00 (1H), 6.03 (1H), 7.19 (1H), 7.24-7.47 (7H), 7.60-7.73 (4H), 8.28 + 8.40 (2H) ppm.

Example 7f

(3S,6R,7S,8S,12E/Z,15S,16E)-15-(((1,1-Dimethylethyl)diphenylsilyl)oxy]-4,4,6,8,12,16-hexamethyl-17-(3-pyridyl)-5-oxo-heptadeca-12,16-diene-1,3,7-triol

Analogously to Example 1ap, starting from 684 mg (0.79 mmole) of the compound described in Example 7e, 542 mg (0.73 mmole, 92%) of the compound in the title are obtained.

Example 7g

(3S,6R,7S,8S,12E/Z,15S,16E)-15-(((1,1-Dimethylethyl)diphenylsilyl)oxy]-4,4,6,8,12,16-hexamethyl-17-(3-pyridyl)-1,3,7-tris-[[dimethyl(1,1-dimethylethyl)silyl]oxy]-heptadeca-12,16-dien-5-one

Analogously to Example 1aq, starting from 542 mg (0.73 mmole) of the compound described in Example 7f, 995 mg (maximum 0.73 mole, maximum 100%) of the compound in the title are obtained, which is contaminated with silanol.

Example 7h

(3S,6R,7S,8S,12E/Z,15S,16E)-3,7-bis-[[dimethyl(1,1-dimethylethyl)silyl]oxy]-15-[[[(1,1-dimethylethyl)diphenylsilyl]oxy]-1-hydroxy-4,4,6,8,12,16-hexamethyl-17-(3-pyridyl)-heptadeca-12,16-dien-5-one

Analogously to Example 1ar, starting from 995 mg (maximum 0.73 mmole) of the compound described in Example 7g, 604 mg (0.62 mmole, 85%) of the compound in the title are obtained.

Example 7i

(3S,6R,7S,8S,12E/Z,15S,16E)-3,7-bis-[[dimethyl(1,1-dimethylethyl)silyl]oxy]-15-[[[(1,1-dimethylethyl)diphenylsilyl]oxy]-4,4,6,8,12,16-hexamethyl-17-(3-pyridyl)-5-oxo-heptadeca-12,16-dienoic acid

Analogously to Examples 1as and 1at, starting from 604 mg (0.62 mmole) of the compound described in Example 7h, 550 mg (0.56 mmole, 90%) of the compound in the title are obtained.

Example 7k

(3S,6R,7S,8S,12E/Z,15S,16E)-4,4,6,8,12,16-Hexamethyl-17-(3-pyridyl)-5-oxo-3,7,15-trihydroxy-heptadeca-12,16-dienoic acid

Analogously to Example 1au, starting from 550 mg (0.56 mmole) of the compound described under Example 7i, 269 mg (0.49 mmole, 88%) of the compound in the title are obtained.

Example 7l

(3S,6R,8S,12E/Z,15S,16E)-3,7-bis[[dimethyl(1,1-dimethylethyl)silyl]oxy]-4,4,6,8,12,16-hexamethyl-15-hydroxy-17-(3-pyridyl)-5-oxy-heptadeca-12,16-dienoic acid

Analogously to Example 1av, starting from 269 mg (0.49 mmole) of the compound described in Example 7k, 127 mg (0.17 mmole, 35%) of the compound in the title are obtained.

Alternative preparation of 7l by 7n to 7r:Example 7n

(4S(4R,5S,6S,10E/Z,13S,14E))-4-(13-hydroxy-2,4,6,10,14-pentamethyl-15-(3-pyridinyl)-3-oxo-5-(tetrahydropyran-2-yloxy)-pentadeca-10,14-dien-2-yl)-2,2-dimethyl-[1,3]dioxane

Analogously to Example 1i, starting from 710 mg (0.85 mmole) of the compound described under 7e, 486 mg (0.81 mmole, 95%) of the compound in the title are obtained.

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 0.90-1.00 (3H), 1.05-1.90 (36H), 2.38 (2H), 3.27 (1H), 3.46 (1H), 3.63 + 3.80-4.00 (4H), 4.10-4.20 (2H), 4.46 + 4.55 (1H), 5.15 (1H), 6.49 (1H), 7.24 (1H), 7.57 (1H), 8.47 (1H), 8.54 (1H) ppm.

Example 7o

(3S,6R,7S,8S,12E/Z,15S,16E)-4,4,6,8,12,16-hexamethyl-17-(3-pyridyl)-1,3,7,15-tetrahydroxy-heptadeca-12,16-dien-5-one

Analogously to Example 1f, starting from 486 mg (0.81 mmole) of the compound described in 7n, 335 mg (0.71 mmole, 87%) of the compound in the title are obtained.

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 0.82 + 0.86 (3H), 1.08 + 1.10 (3H), 1.13 (3H), 1.22 (3H), 1.68 + 1.72 (3H), 1.90 (3H), 2.40 (2H), 3.30 (1H), 3.35-3.48 (2H), 3.85-3.96 (2H), 4.17 (1H), 4.20 (1H), 5.05 (1H), 6.50 (1H), 7.25 (1H), 7.61 (1H), 8.45 (1H), 8.53 (1H) ppm.

Example 7p

(3S,6R,7S,8S,12E/Z,15S,16E)-3,7,15-Tris-[[dimethyl(1,1-dimethylethyl)silyl]oxy]-1-hydroxy-4,4,6,8,12,16-hexamethyl-17-(3-pyridyl)-heptadeca-12,16-dien-5-one

Analogously to Example 1aq, starting from 335 mg (0.71 mmole) of the compound described under 7o, 730 mg (maximum 0.71 mmole, maximum 100%) of the compound in the title are obtained, which is contaminated with silanol.

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 0.05-1.16 (24H), 0.85-0.97 (39H), 1.02 + 1.04 + 1.07 (6H), 1.22 (3H), 1.60 (3H), 1.70 + 1.83 (3H), 2.29 (1H), 3.13 (1H), 3.05-3.80 (2H), 3.76 (1H), 3.89 (1H), 4.11 (1H), 5.13 (1H), 6.46 (1H), 7.23 (1H), 7.54 (1H), 8.42 (1H), 8.50 (1H) [as in German text, believe it should be (1H) - T.] ppm.

Example 7q

(3S,6R,7S,8S,12E/Z,15S,16E)-3,7,15-Tris-[[dimethyl(1,1-dimethylethyl)silyl]oxy]-1-hydroxy-4,4,6,8,12,16-hexamethyl-17-(3-pyridyl)-heptadeca-12,16-dien-5-one

Analogously to Example 1ar, starting from 730 mg (maximum 0.71 mmole) of the compound described under 7p, 441 mg (0.54 mmole, 76%) of the compound in the title are obtained.

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 0.05-0.18 (18H), 0.90-1.10 (30H), 1.11 (6H), 1.25 (3H), 1.62 + 1.70 (3H), 1.82 (3H), 2.38 (1H), 3.13 (1H), 3.63 (2H), 3.81 (1H), 4.05-4.15 (2H), 5.17 (1H), 6.38 (1H), 7.22 (1H), 7.53 (1H), 8.45 (1H), 8.52 (1H) ppm.

Example 7r

(3S,6R,7S,8S,12E/Z,15S,16E)-3,7,15-Tris-[[dimethyl(1,1-dimethylethyl)silyl]oxy]-4,4,6,8,12,16-hexamethyl-17-(3-pyridyl)-5-oxo-heptadeca-12,16-dienoic acid

Analogously to the Examples 1as and 1at, starting from 441 mg (0.38 mmole) of the compound described under 7q, 316 mg (0.38 mmole, 70%) of the compound in the title are obtained.

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 0.00-0.18 (18H), 0.90-1.00 (30H), 1.12 (3H), 1.13 + 1.14 (3H), 1.19 (3H), 1.62 + 1.70 (3H), 1.79 + 1.80 (3H), 3.18 (1H), 3.75 + 3.80 (1H), 4.19 (1H), 4.44 + 4.48 (1H), 5.12 + 5.14 (1H), 6.32 + 6.35 (1H), 7.30 (1H), 7.60 + 7.62 (1H), 8.38 + 8.40 (1H), 8.58 ppm.

Example 7l

(3S,6R,8S,12E/Z,15S,16E)-3,7-Bis[[dimethyl(1,1-dimethylethyl)silyl]oxy]-4,4,6,8,12,16-hexamethyl-15-hydroxy-17-(3-pyridyl)-5-oxy-heptadeca-12,16-dienoic acid

Analogously to Example 1i, starting from 316 mg (0.38 mmole) of the compound described under 7r, 295 mg (maximum 0.38 mmole, maximum 100%) of the compound in the title are obtained.

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 0.00-0.18 (12H), 0.88-1.00 (21H), 1.10 (3H), 1.15 (3H), 1.18 (3H), 1.63 + 1.70 (3H), 1.84 + 1.86 (3H), 2.30-2.50 (3H), 3.10 (1H), 3.75 + 3.78 (1H), 4.20 + 4.25 (1H), 4.45 (1H), 5.14 (1H), 6.49 (1H), 7.33 (1H), 7.68 (1H), 8.41 (1H), 8.60 (1H) ppm.

Example 7m

(4S,7R,8S,13E/Z,16S(E))-4,8-Bis-[[dimethyl(1,1-dimethylethyl)silyl]oxy]-4,4,6,8,12,16-hexamethyl-16-((3-pyridyl)ethenyl)-1-oxa-cyclohexadec-13-ene-2,6-dione

Analogously to Example 1aw, starting from 127 mg (0.17 mmole) of the compound described under Example 7l, 104 mg (0.14 mmole, 85%) of the compound in the title are obtained.

¹H-NMR (CDCl₃): δ = -0.05-0.13 (12H), 0.82-1.00 (21H), 1.12 (3H), 1.15 (3H), 1.23 (3H), 1.60 + 1.69 (3H), 1.90 + 1.92 (3H), 2.40-2.60 (4H), 3.02 (1H), 3.88 + 3.90 (1H), 4.10 (1H), 4.48 (1H), 5.07 + 5.14 (1H), 5.18 + 5.25 (1H), 6.47 + 6.50 (1H), 7.25 (1H), 7.55 + 7.60 (1H), 8.45 (1H), 8.50 + 8.53 (1H) ppm.

Example 7

(4S,7R,8S,9S,13Z,16S(E))-4,8-Dihydroxy-5,5,7,9,13-pentamethyl-16-((3-pyridyl)ethenyl)-1-oxa-cyclohexadec-13-ene-2,6-dione (A) and

(4S,7R,8S,9S,13E,16S(E))-4,8-dihydroxy-5,5,7,9,13-pentamethyl-16-((3-pyridyl)ethenyl)-1-oxa-cyclohexadec-13-ene-2,6-dione (B)

Analogously to Example 1, starting from 104 mg (0.14 mmole) of the compound described in Example 7m, 24 mg (48 μ mole, 34%) of compound A in the title as well as 25 mg (50 μ mole, 36%) of compound B in the title are obtained.

¹H-NMR (CDCl₃)

Compound A: δ = 1.03 (3H), 1.10 (3H), 1.21 (3H), 1.32 (3H), 1.62 (3H), 1.92 (3H), 2.18-2.80 (6H), 3.14 (1H), 3.73 (1H), 4.16 (1H), 5.17 (1H), 5.29 (1H), 6.51 (1H), 7.25 (1H), 7.58 (1H), 8.47 (1H), 8.53 (1H) ppm.

Compound A [sic, B?]: δ = 1.00 (3H), 1.05 (3H), 1.16 (3H), 1.30 (3H), 1.63 (3H), 1.91 (3H), 2.18-2.65 (6H), 3.22 (1H), 3.65 (1H), 4.20 (1H), 5.11 (1H), 5.43 (1H), 6.49 (1H), 7.27 (1H), 7.59 (1H), 8.49 (1H), 8.52 (1H) ppm.

Example 8

(1S,3S(E),7S,10R,11S,12S,16R)-7,11-Dihydroxy-8,8,10,12,16-pentamethyl-3-((3-pyridyl)-ethenyl)-4,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecane-5,9-dione (A) and
(1S,3S(E),7S,10R,11S,12S,16S)-7,11-dihydroxy-8,8,10,12,16-pentamethyl-3-((3-pyridyl)-ethenyl)-4,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecane-5,9-dione (B) and
(1S,3S(E),7S,10R,11S,12S,16R)-7,11-dihydroxy-8,8,10,12,16-pentamethyl-3-((3-N-oxypyridyl)ethenyl)-4,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecane-5,9-dione (C) and
(1S,3S(E),7S,10R,11S,12S,16S)-7,11-dihydroxy-8,8,10,12,16-pentamethyl-3-((3-N-oxypyridyl)ethenyl)-4,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecane-5,9-dione (D)

Analogously to Example 2, starting from 15 mg (30 μ mole) of compound A described in Example 7, 7.4 mg (14 μ mole, 46%) of compound A in the title, 1.6 mg (3 μ mole, 10%) of compound B in the title, 2.4 mg of compound C in the title, as well as 0.9 mg (4.4 μ mole, 15%) of compound D in the title (1.7 mg, 6%) are obtained.

¹H-NMR (CDCl₃): Compound C:

δ = 1.03 (3H), 1.10 (3H), 1.17 (3H), 1.28 (3H), 1.22 (3H), 1.91 (3H), 2.40-2.63 (3H), 2.79 (1H), 3.33 (1H), 3.68 (1H), 3.77 (1H), 4.12 (3H), 5.46 (1H), 6.46 (1H), 7.18 (1H), 7.25 (1H), 8.11 (1H), 8.18 (1H) ppm.

Compound D:

δ = 0.97 (3H), 1.10 (3H), 1.13 (3H), 1.28 (3H), 1.40 (3H), 1.95 (3H), 2.50 (1H), 3.12 (1H), 3.34 (1H), 3.80 (1H), 4.08 (1H), 4.16 (1H), 5.69 (1H), 6.47 (1H), 7.17 (1H), 7.26 (1H), 8.11 (1H), 8.18 (1H) ppm.

Example 9

(4S,7R,8S,9S,13(Z),16S(E))-4,8-Dihydroxy-5,5,7,9,13-pentamethyl-16-((4-pyridyl)ethenyl)-1-oxa-cyclohexadec-13-ene-2,6-dione (A) and
(4S,7R,8S,9S,13(E),16S(E))-4,8-dihydroxy-5,5,7,9,13-pentamethyl-16-((4-pyridyl)ethenyl)-1-oxa-cyclohexadec-13-ene-2,6-dione (B)

Example 9a

(4S(4R,5S,6S,10E/Z,13S,14E))-4-(13-[[[(1,1-Dimethylethyl)diphenylsilyl]oxy]2,4,6,10,14-pentamethyl-15-(4-pyridyl)-3-oxo-5-(tetrahydropyran-2-yloxy)-pentadeca-10,14-dien-2-yl)-2,2-dimethyl-[1,3]dioxane

Analogously to Example 7e, 2.08 g (4.70 mmole) of the compound prepared in Examples 11 (reaction with ethylmagnesium bromide) to 1an, (4S(4R,5S,6S))-4-(3,10-dioxo-2,4,6-trimethyl-5-(tetrahydropyran-2-yloxy)-undec-2-yl-2,2-dimethyl-[1,3]dioxane, are reacted with 11.4 g (14.2 mmole) of (5E,3S)-[3-[[[(1,1-dimethylethyl)diphenylsilyl]oxy]-4-methyl-5-(4-pyridyl)-pent-4-en-1-yl]-triphenylphosphonium iodide, which was prepared in analogy to Examples 7a to 7d using diethyl(4-pyridyl)methanephosphonate. After work-up and purification, 2.10 g (2.5 mmole, 53%) of the compound in the title are isolated.

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 0.81-1.95 (49H), 2.20-2.42 (2H), 3.23 (1H), 3.42 (1H), 3.58-4.02 (3H), 4.06-4.21 (2H), 4.46 + 4.52 (1H), 4.99 (1H), 6.03 (1H), 6.94 (2H), 7.22-7.48 (6H), 7.59-7.73 (4H), 8.49 (2H) ppm.

Example 9b

(4S(4R,5S,6S,10E/Z,13S,14E))-4-(13-Hydroxy-2,4,6,10,14-pentamethyl-15-(4-pyridyl)-3-oxo-5-(tetrahydropyran-2-yloxy)-pentadeca-10,14-dien-2-yl)-2,2-dimethyl[1,3]dioxane

Analogously to Example 1i, starting from 780 mg (0.93 mmole) of the compound described in Example 9a, 550 mg (0.91 mmole, 98%) of the compound in the title are obtained.

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 0.80-1.85 (33H), 1.91 (3H), 1.94-2.11 (5H), 2.36 (2H), 3.27 (1H), 3.43 (1H), 3.61-4.01 (3H), 4.08-4.21 (2H), 4.46 + 4.54 (1H), 5.16 (1H), 6.48 (1H), 7.18 (2H), 8.55 (2H) ppm.

Example 9c

(3S,6R,7S,8S,12E/Z,15S,16E)-4,4,6,8,12,16-Hexamethyl-17-(4-pyridyl)-1,3,7,15-tetrahydroxy-heptadeca-12,16-dien-5-one

Analogously to Example 1f, starting from 600 mg (1.00 mmole) of the compound described in Example 9b using p-toluenesulfonic acid, 340 mg (0.71 mmole, 71%) of the compound in the title are obtained.

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 0.82 (3H), 1.06 (3H), 1.12 (3H), 1.22 (3H), 1.73 (3H), 0.90-1.83 (9H), 1.91 (3H), 1.95-2.13 (3H), 2.30-2.47 (2H), 3.19-3.35 (2H), 3.42 (1H), 3.81-3.97 (2H), 4.04 (1H), 4.19 (1H), 5.18 (1H), 6.46 (1H), 7.18 (2H), 8.52 (2H) ppm.

Example 9d

(3S,6R,7S,8S,12E/Z,15S,16E)-3,7,15-Tris-[[dimethyl(1,1-dimethylethyl)silyl]oxy]-1-hydroxy-4,4,6,8,12,16-hexamethyl-17-(4-pyridyl)-heptadeca-12,16-dien-5-one

Analogously to Example 1aq, starting from 300 mg (0.63 mmole) of the compound described in Example 9c, 435 mg (0.47 mmole, 74%) of the compound in the title are obtained.

¹H-NMR (CDCl₃): δ = -0.01-0.14 (24H), 0.82-0.97 (37H), 1.02 (3H), 1.04 (3H), 1.21 (3H), 0.98-1.70 (12H), 1.87 (3H), 1.90-2.03 (2H), 2.25 (2H), 3.13 (1H), 3.51-3.71 (2H), 3.76 (1H), 3.88 (1H), 4.03-4.14 (1H), 5.13 (1H), 6.34 (1H), 7.13 (2H), 8.52 (2H) ppm.

Example 9e

(3S,6R,7S,8S,12E/Z,15S,16E)-3,7,15-Tris-[[dimethyl(1,1-dimethylethyl)silyl]oxy]-1-hydroxy-4,4,6,8,12,16-hexamethyl-17-(4-pyridyl)-heptadeca-12,16-dien-5-one

Analogously to Example 1ar, starting from 410 mg (0.44 mmole) of the compound described in Example 9d, 339 mg (0.41 mmole, 94%) of the compound in the title are obtained.

¹H-NMR (CDCl₃): δ = -0.01-0.14 (18H), 0.80-0.95 (31H), 0.97-1.70 (7H), 1.06 (6H), 1.21 (3H), 1.59 + 1.69 (3H), 1.87 (3H), 1.90-2.06 (2H), 2.26 (2H), 3.12 (1H), 3.65 (2H), 3.80 (1H), 4.09 (2H), 5.14 (1H), 6.36 (1H), 7.13 (2H), 8.53 (2H) ppm.

Example 9f

(3S,6R,7S,8S,12E/Z,15S,16E)-3,7,15-Tris-[[dimethyl(1,1-dimethylethyl)silyl]oxy]-4,4,6,8,12,16-hexamethyl-17-(4-pyridyl)-5-oxo-heptadeca-12,16-dienoic acid

Analogously to the Examples 1as and 1at, starting from 280 mg (0.34 mmole) of the compound described under 9e, 204 mg (0.25 mmole, 72%) of the compound in the title are obtained.

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 0.00-0.14 (18H), 0.78-0.98 (30H), 1.06 (3H), 1.08 (3H), 1.24 (3H), 1.05-1.55 (5H), 1.60 + 1.69 (3H), 1.87 (3H), 1.98 (2H), 2.20-2.37 (3H), 2.10-3.10 (1H), 2.51 (1H), 3.14 (1H), 3.79 (1H), 4.11 (1H), 4.40 (1H), 5.13 (1H), 6.36 (1H), 7.17 (2H), 8.53 (2H) ppm.

Example 9g

(3S,6R,8S,12E/Z,15S,16E)-3,7-Bis-[[dimethyl(1,1-dimethylethyl)silyl]oxy]-4,4,6,8,12,16-hexamethyl-15-hydroxy-17-(4-pyridyl)-5-oxy-heptadeca-12,16-dienoic acid

Analogously to Example 1av, starting from 198 mg (0.24 mmole) of the compound described in Example 9f, 132 mg (0.18 mmole, 77%) of the compound in the title are obtained.

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 0.00-0.15 (12H), 0.85-1.00 (18H), 1.10-1.18 (6H), 1.20-1.28 (6H), 1.62 + 1.73 (3H), 2.05 (1H), 2.20-2.50 (4H), 2.85 (1H), 3.15 (1H), 3.79 (1H), 4.18 (1H), 4.42 (1H), 5.18 (1H), 6.50 (1H), 7.15-7.25 (2H), 8.50-8.60 (2H) ppm.

Example 9h

(4S,7R,8S,13E/Z,16S(E))-4,8-Bis-[[dimethyl(1,1-dimethylethyl)silyl]oxy]-4,4,6,8,12,16-hexamethyl-16-((4-pyridyl)ethenyl)-1-oxacyclohexadec-13-ene-2,6-dione

Analogously to Example 1aw, starting from 130 mg (0.18 mmole) of the compound described in Example 9g, 98 mg (0.14 mmole, 76%) of the compound in the title are obtained.

Example 9

(4S,7R,8S,9S,13Z,16S(E))-4,8-Dihydroxy-5,5,7,9,13-pentamethyl-16-((4-pyridyl)ethenyl)-1-oxacyclohexadec-13-ene-2,6-dione (A) and

(4S,7R,8S,9S,13E,16S(E))-4,8-dihydroxy-5,5,7,9,13-pentamethyl-16-((4-pyridyl)ethenyl)-1-oxacyclohexadec-13-ene-2,6-dione (B)

Analogously to Example 1, starting from 98 mg (0.14 mmole) of the compound described in Example 9h, 24 mg (49 μmole, 35%) of compound A in the title as well as 21 mg (43 μmole, 31%) of compound B in the title are obtained.

Example 10

(1S,3S(E),7S,10R,11S,12S,16R)-7,11-Dihydroxy-8,8,10,12,16-pentamethyl-3-((4-pyridyl)ethenyl)-4,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecane-5,9-dione (A) and

(1S,3S(E),7S,10R,11S,12S,16S)-7,11-dihydroxy-8,8,10,12,16-pentamethyl-3-((4-pyridyl)ethenyl)-4,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecane-5,9-dione (B)

Analogously to Example 2, starting from 18 mg (37 μmole) of compound A described in Example 9, 11 mg (22 μmole, 59%) of compound A in the title, respectively, starting from

15 mg (31 μ mol of compound B, 9 mg (18 μ mole, 58%) of compound B in the title are obtained.

Example 11

(1S,3S(E),7S,10R,11S,12S,16R)-7,11-Dihydroxy-3-(1-methyl-2-(3-N-oxido-2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-10-ethyl-8,8,12,16-tetramethyl-4,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecane-5,9-dione

Analogously to Example 2, 10 mg (19 μ mole) of the compound A prepared according to Example 2 is reacted at 23°C and, after work-up and purification, 3.5 mg (6.5 μ mole, 34%) of the compound in the title are obtained as a colorless oil.

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 0.90 (3H), 1.03 (3H), 1.07 (3H), 1.10-2.03 (9H), 1.31 (3H), 1.43 (3H), 2.03 (1H), 2.09 (3H), 2.19-2.26 (2H), 2.52 (1H), 2.61 (3H), 2.68-2.81 (2H), 3.34 (1H), 3.65 (1H), 4.59 (1H), 5.39 (1H), 6.61 (1H), 6.81 (1H), 7.08 (1H) ppm.

Example 12

(4S,7R,8S,9S,13Z,16S(E))-4,8-Dihydroxy-7-benzyl-16-(1-methyl-2-(2-methyl-4-thiazolyl)-ethenyl)-1-oxa-5,5,9,13-tetramethylcyclohexadec-13-ene-2,6-dione

Example 12a

(4S)-4-((3RS)-2-Methyl-3-hydroxy-5-phenyl-pent-2-yl)-2,2-dimethyl-[1,3]dioxane

In analogy to Example 11, 2.97 g (15.9 mmole) of the compound prepared according to Example 1k is reacted using phenethylmagnesium bromide and, after work-up and purification, 327 g (11.2 mmole, 70%) of the compound in the title are obtained as a colorless oil.

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 0.72 + 0.88 (3H), 0.89 + 0.93 (3H), 1.33 (1H), 1.39 + 1.42 (3H), 1.47 + 1.50 (3H), 1.58-1.93 (3H), 2.61 (1H), 3.00 (1H), 3.48-3.60 (1H), 3.72-4.03 (4H), 7.13-7.35 (5H) ppm.

Example 12b

(4S)-4-(2-Methyl-3-oxo-5-phenyl-pent-2-yl)-2,2-dimethyl-[1,3]dioxane

In analogy to Example 1m, 2.71 g (9.3 mmole) of the compound prepared according to Example 12a is reacted, and, after work-up and purification, 2.35 g (8.1 mmole, 87%) of the compound in the title are obtained as a colorless oil.

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 1.03 (3H), 1.12 (3H), 1.28 (1H), 1.31 (3H), 1.38 (3H), 1.60 (1H), 2.77-2.92 (4H), 3.83 (1H), 3.93 (1H), 4.02 (1H), 7.12-7.22 (3H), 7.22-7.32 (2H) ppm.

Example 12c

(4S(4R,5S,6S,10RS))-4-(2,6-Dimethyl-10-[(1,1-dimethylethyl)diphenylsilyl]oxy]-4-benzyl-5-hydroxy-3-oxo-undec-2-yl)-2,2-dimethyl-[1,3]dioxane (A) and

(4S(4S,5R,6S,10RS))-4-(2,6-dimethyl-10-[(1,1-dimethylethyl)diphenylsilyl]oxy]-4-benzyl-5-hydroxy-3-oxo-undec-2-yl)-2,2-dimethyl-[1,3]dioxane (B)

In analogy to Example 1ak, 2.34 g (8.06 mmole) of the compound prepared according to Example 12b is reacted, and, after work-up and purification, 2.91 g (4.32 mmole, 54%) of compound A in the title as well as 1.72 g (2.55 mmole, 32%) of compound B in the title are isolated, each as a colorless oil.

¹H-NMR (CDCl₃) of A: δ = 0.38 (3H), 0.83-1.82 (31H), 2.66-3.02 (3H), 3.47 (1H), 3.58 (1H), 3.74-3.94 (4H), 7.05-7.28 (5H), 7.31-7.46 (6H), 7.61-7.72 (4H) ppm.

¹H-NMR (CDCl₃) of B: δ = 0.78 (3H), 0.82-1.66 (21H), 0.98 (3H), 1.29 (3H), 1.36 (3H), 2.78 (1H), 2.94 (1H), 3.05 (1H), 3.44 (1H), 3.54 (1H), 3.72-3.91 (4H), 7.04-7.29 (5H), 7.31-7.48 (6H), 7.63-7.75 (5H) ppm.

Example 12d

(4S(4R,5S,6S,10RS))-4-(2,6-Dimethyl-10-[(1,1-dimethylethyl)diphenylsilyl]oxy]-4-benzyl-3-oxo-5-(tetrahydropyran-2-yloxy)-undec-2-yl)-2,2-dimethyl-[1,3]dioxane

In analogy to Example 1a, 2.90 g (4.4 mmole) of compound A prepared according to Example 12c is reacted, and, after work-up and purification, 3.18 g (4.2 mmole, 95%) of the compound in the title are obtained as a colorless oil.

Example 12e

(4S(4R,5S,6S,10RS))-4-(2,6-Dimethyl-4-benzyl-10-hydroxy-3-oxo-5-(tetrahydropyran-2-yloxy)-undec-2-yl)-2,2-dimethyl-[1,3]dioxane

In analogy to Example 1i, 3.18 g (4.20 mmole) of the compound prepared according to Example 12d is reacted, and, after work-up and purification, 1.39 g (2.68 mmole, 64%) of the compound in the title are isolated as a colorless oil.

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 0.28 + 0.47 + 0.49 (3H), 0.92-1.14 (7H), 1.14-1.95 (24H), 2.79 + 2.99-3.13 (2H), 3.34-4.27 (8H), 4.45 + 4.56 (1H), 7.05-7.29 (5H) ppm.

Example 12f

(4S(4R,5S,6S))-4-(2,6-Dimethyl-4-benzyl-3,10-dioxo-5-(tetrahydropyran-2-yloxy)-undec-2-yl)-2,2-dimethyl-[1,3]dioxane

In analogy to Example 1m, 1.39 g (2.68 mmole) of the compound prepared according to Example 12e is reacted, and, after work-up and purification, 1.18 g (2.28 mmole, 85%) of the compound in the title is isolated as a colorless oil.

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 0.26 + 0.47 (3H), 0.96-1.11 (7H), 1.27 + 1.31 (3H), 1.39 + 1.41 (3H), 1.20-1.90 (12H), 2.15 (3H), 2.45 (2H), 2.79 + 2.97-3.12 (2H), 3.36-4.07 (6H), 4.15 + 4.21 (1H), 4.43 + 4.54 (1H), 7.08-7.28 (5H) ppm.

Example 12g

(4S(4R,5S,6S,10E/Z,13S,14E))-4-(13-[[[(1,1-Dimethylethyl)diphenylsilyl]oxy]-4-benzyl-15-(2-methyl-4-thiazolyl)-3-oxo-5-(tetrahydropyran-2-yloxy)-2,6,10,14-tetramethyl-pentadeca-10,14-dien-2-yl)-2,2-dimethyl-[1,3]dioxane

In analogy to Example 1ao, 477 mg (923 μmole) of the compound prepared according to Example 12f is reacted using n-butyllithium as base, and, after work-up and purification, 367 mg (393 μmole, 43%) of the compound in the title are isolated as a colorless oil.

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 0.23 + 0.46 (3H), 0.92-1.10 (19H), 1.10-1.92 (22H), 1.99 (3H), 2.13-2.40 (2H), 2.70 (3H), 2.80 + 2.94-3.14 (2H), 3.35-4.25 (6H), 4.47 + 4.53 (1H), 4.98 (1H), 6.22 (1H), 6.77 (1H), 7.07-7.24 (5H), 7.25-7.45 (6H), 7.60-7.73 (4H) ppm.

Example 12h

(4S(4R,5S,6S,10E/Z,13S,14E))-4-(4-benzyl-13-hydroxy-15-(2-methyl-4-thiazolyl)-3-oxo-5-(tetrahydropyran-2-yloxy)-2,6,10,14-tetramethyl-pentadeca-10,14-dien-2-yl)-2,2-dimethyl-[1,3]dioxane

In analogy to Example 1i, 548 mg (586 μmole) of the compound prepared according to Example 12g is reacted and, after work-up and purification, 330 mg (474 μmole, 81%) of the compound in the title are isolated as a colorless oil.

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 0.25 + 0.46 (3H), 0.92-1.10 (6H), 1.10-1.90 (13H), 1.28 + 1.32 (3H), 1.39 + 1.41 (3H), 1.68 + 1.74 (3H), 1.99-2.13 (2H), 2.06 (3H), 2.36 (2H), 2.71 (3H), 2.81 + 3.00-3.14 (2H), 3.37-4.26 (9H), 4.48 + 4.57 (1H), 5.20 (1H), 6.58 (1H), 6.94 (1H), 7.08-7.26 (5H) ppm.

Example 12i

3S,6R,7S,8S,12E/Z,15S,16E)-6-benzyl-17-(2-methyl-4-thiazolyl)-5-oxo-4,4,8,12,16-pentamethyl-heptadeca-12,16-diene-1,3,7,15-tetraol

In analogy to Example 1f, 330 mg (474 μ mole) of the compound prepared according to Example 12h is reacted, and, after work-up and purification, 224 mg (392 μ mole, 83%) of the compound in the title are isolated as a colorless oil.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ = 0.40 (3H), 0.93-1.04 (6H), 1.08-1.87 (8H), 1.63 + 1.71 (3H), 1.92-2.11 (5H), 2.33 (2H), 2.67-3.06 (3H), 2.72 (3H), 3.11 (1H), 3.23-3.50 (2H), 3.54 (1H), 3.65-3.92 (3H), 4.13 (1H), 5.18 (1H), 6.53 (1H), 6.94 (1H), 7.06-7.29 (5H) ppm.

Example 12k

(3S,6R,7S,8S,12E/Z,15S,16E)-6-benzyl-17-(2-methyl-4-thiazolyl)-4,4,8,12,16-pentamethyl-1,3,7,15-tetrakis-[[dimethyl(1,1-dimethylethyl)silyl]oxy]-heptadeca-12,16-dien-5-one

In analogy to Example 1aq, 224 mg (392 μ mole) of the compound prepared according to Example 12i is reacted, and, after work-up and purification, 323 mg (314 μ mole, 80%) of the compound in the title are isolated as a colorless oil.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ = -0.03-0.12 (24H), 0.79-1.73 (53H), 1.61 + 1.69 (3H), 1.91-2.07 (2H), 2.00 (3H), 2.26 (2H), 2.71 (3H), 2.86 (1H), 2.98 (1H), 3.33-3.55 (2H), 3.66 (1H), 3.80 (1H), 4.10 (1H), 5.17 (1H), 6.47 (1H), 6.91 (1H), 7.06-7.29 (H) ppm.

Example 12l

(3S,6R,7S,8S,12E/Z,15S,16E)-6-benzyl-1-hydroxy-17-(2-methyl-4-thiazolyl)-4,4,8,12,16-pentamethyl-3,7,15-tris-[[dimethyl(1,1-dimethylethyl)silyl]oxy]-heptadeca-12,16-dien-5-one

In analogy to Example 1ar, 432 mg (420 μ mole) of the compound prepared according to Example 12k are reacted, and, after work-up and purification, 264 mg (289 μ mole, 69%) of the compound in the title are isolated as a colorless oil.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ = -0.03-0.12 (18H), 0.53 (1H), 0.78-1.40 (41H), 1.62 + 1.71 (3H), 1.42-1.81 (2H), 2.00 (3H), 1.92-2.10 (2H), 2.27 (2H), 2.70 (3H), 2.852 (1H), 3.09 (1H), 3.30 (2H), 3.40 (1H), 3.70 (1H), 3.81 (1H), 4.11 (1H), 5.17 (1H), 6.46 (1H), 6.91 (1H), 7.11-7.30 (5H) ppm.

Example 12m

(3S,6R,7S,8S,12E/Z,15S,16E)-6-benzyl-3,7,15-tris-[[dimethyl(1,1-dimethylethyl)silyl]oxy]-4,4,8,12,16-pentamethyl-17-(2-methyl-4-thiazolyl)-5-oxo-heptadeca-12,16-dienoic acid

In analogy to Example 1k, 264 mg (289 μ mole) of the compound prepared according to Example 12l is reacted, and, after work-up, 255 mg (279 μ mole, 97%) of the compound in the title are isolated as a colorless oil, which is reacted further without purification.

Example 12n

(3S,6R,7S,8S,12Z,15S,16E)-6-benzyl-17-(2-methyl-4-thiazolyl)-5-oxo-4,4,8,12,16-pentamethyl-3,7,15-tris-[[dimethyl(1,1-dimethylethyl)silyl]oxy]-heptadeca-12,16-dienoic acid (A) and

(3S,6R,7S,8S,12E,15S,16E)-6-benzyl-17-(2-methyl-4-thiazolyl)-5-oxo-4,4,8,12,16-pentamethyl-3,7,15-tris-[[dimethyl(1,1-dimethylethyl)silyl]oxy]-heptadeca-12,16-dienoic acid (B)

In analogy to Example 1at, 255 mg (279 μ mole) of the compound prepared according to Example 12m are reacted, and, after work-up and purification, 61 mg (66 μ mole, 24%) of compound A in the title are isolated as a colorless solid, as well as 54 mg (58 μ mole, 21%) of compound B in the title are isolated as a colorless oil.

¹H-NMR (CDCl₃) of A: δ = -0.07-0.18 (18H), 0.60 (3H), 0.78 (3H), 0.82 (9H), 0.89 (9H), 0.92 (9H), 1.07 (3H), 1.72 (3H), 1.95 (3H), 0.74-2.33 (12H), 2.69 (3H), 2.91 (1H), 3.03 (1H), 3.41 (1H), 3.62 (1H), 4.20 (1H), 4.30 (1H), 5.23 (1H), 6.72 (1H), 6.96 (1H), 7.05-7.29 (5H) ppm.

¹H-NMR (CDCl₃) of B: δ = -0.08-0.14 (18H), 0.72 (3H), 0.82 (3H), 0.85 (9H), 0.90 (9H), 0.93 (9H), 0.98 (3H), 1.60 (3H), 0.65-2.08 (9H), 1.96 (3H), 2.12 (1H), 2.29 (2H), 2.71 (3H), 2.92 (2H), 3.47 (1H), 3.69 (1H), 4.09 (1H), 4.21 (1H), 5.12 (1H), 6.49 (1H), 6.95 (1H), 7.06-7.30 (5H) ppm.

Example 12o

(3S,6R,7S,8S,12Z,15S,16E)-6-benzyl-15-hydroxy-17-(2-methyl-4-thiazolyl)-5-oxo-4,4,8,12,16-pentamethyl-3,7-bis-[[dimethyl(1,1-dimethylethyl)silyl]oxy]-heptadeca-12,16-dienoic acid

In analogy to Example 1i, 61 mg (66 μ mole) of compound A, prepared according to Example 12n, are reacted at 23°C, and, after work-up and purification, 33 mg (41 μ mole, 61%) of the compound in the title are isolated as a colorless oil.

¹H-NMR (CDCl₃): δ = -0.11 (3H), -0.08-0.05 (9H), 0.80 (9H), 0.88 (9H), 0.91 (3H), 0.94 (3H), 0.99 (3H), 1.72 (3H), 1.98 (3H), 0.77-2.22 (12H), 2.69 (3H), 2.70-2.91 (2H), 3.39 (1H), 3.62 (1H), 4.18 (1H), 4.33 (1H), 4.43-5.73 (1H), 5.13 (1H), 6.68 (1H), 6.91 (1H), 7.05-7.26 (5H) ppm.

Example 12p

(4S,7R,8S,9S,13Z,16S(E))-4,8-Bis-[[dimethyl(1,1-dimethylethyl)silyl]oxy]-7-benzyl-16-(1-methyl-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-1-oxa-5,5,9,13-tetramethyl-cyclohexadec-13-ene-2,6-dione

In analogy to Example 1aw, 33 mg (40 μ mole) of the compound prepared according to Example 12o are reacted, and, after work-up and purification, 17 mg (21 μ mole, 53%) of the compound in the title are isolated as a colorless oil.

¹H-NMR (CDCl₃): δ = -0.06 (3H), 0.00 (3H), 0.07 (3H), 0.09 (3H), 0.98 (3H), 1.71 (3H), 2.10 (3H), 0.70-2.48 (34H), 2.63 (1H), 2.71 (3H), 2.81 (2H), 3.23 (1H), 3.76 (1H), 4.17 (1H), 5.13 (2H), 6.56 (1H), 6.95 (1H), 7.06-7.32 (5H) ppm.

Example 12

(4S,7R,8S,9S,13Z,16S(E))-4,8-Dihydroxy-7-benzyl-16-(1-methyl-2-(2-methyl-4-thiazolyl)-ethenyl)-1-oxa-5,5,9,13-tetramethyl-cyclohexadec-13-ene-2,6-dione

In analogy to Example 1, 12.2 mg (9.7 μ mole) of the compound prepared according to Example 12p are reacted, and, after work-up and purification, 5.0 mg (8.8 μ mole, 91%) of the compound in the title are isolated as a colorless oil.

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 0.61 (3H), 0.83 (3H), 1.11 (3H), 1.22-2.00 (5H), 1.71 (3H), 2.05 (3H), 2.19-2.49 (5H), 2.61 (1H), 2.66 (3H), 2.89 (1H), 3.03 (1H), 3.59 (1H), 3.67 (1H), 4.21 (1H), 5.10 (1H), 5.24 (1H), 6.53 (1H), 6.92 (1H), 7.07-7.31 (5H) ppm.

Example 13

(4S,7R,8S,9S,13E,16S(E))-4,8-Dihydroxy-7-benzyl-16-(1-methyl-2-(2-methyl-4-thiazolyl)-ethenyl)-1-oxa-5,5,9,13-tetramethyl-cyclohexadec-13-ene-2,6-dione

Example 13a

(3S,6R,7S,8S,12E,15S,16E)-6-benzyl-15-hydroxy-17-(2-methyl-4-thiazolyl)-5-oxo-4,4,8,12,16-pentamethyl-3,7-bis-[[dimethyl(1,1-dimethylethyl)silyl]oxy]-heptadeca-12,16-dienoic acid

In analogy to Example 1i, 47 mg (51 μ mole) of compound B, prepared according to Example 12n, are reacted at 23°C, and, after work-up and purification, 22 mg (27 μ mole, 53%) of the compound in the title are isolated as a colorless oil.

¹H-NMR (CDCl₃): δ = -0.08 (3H), -0.03-0.09 (9H), 0.82 (9H), 0.89 (12H), 0.97 (6H), 1.64 (3H), 2.02 (3H), 0.78-2.10 (9H), 2.27-2.46 (2H), 2.70 (3H), 2.82 (2H), 2.92-3.34 (2H), 3.42 (1H), 3.67 (1H), 4.19 (1H), 4.32 (1H), 5.28 (1H), 6.63 (1H), 6.92 (1H), 7.02-7.27 (5H) ppm.

Example 13b

(4S,7R,8S,9S,13E,16S(E))-4,8-Bis-[[dimethyl(1,1-dimethylethyl)silyl]oxy]-7-benzyl-16-(1-methyl-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-1-oxa-5,5,9,13-tetramethyl-cyclohexadec-13-ene-2,6-dione

In analogy to Example 1aw, 22 mg (27 μ mole) of the compound prepared according to Example 13a are reacted, and, after work-up and purification, 12 mg (15 μ mole; 56%) of the compound in the title are isolated as a colorless oil.

¹H-NMR (CDCl₃): δ = -0.04 (3H), 0.06 (6H), 0.12 (3H), 0.80 (3H), 0.88 (9H), 0.90 (9H), 0.96 (3H), 1.08 (3H), 1.64 (3H), 0.74-1.72 (4H), 1.80-2.27 (5H), 2.09 (3H), 2.33 (1H), 2.53-2.82 (2H), 2.70 (3H), 2.96 (1H), 3.20 (1H), 3.74 (1H), 4.15 (1H), 5.19-5.32 (2H), 6.47 (1H), 6.90 (1H), 7.07-7.31 (5H) ppm.

Example 13

(4S,7R,8S,9S,13E,16S(E))-4,8-Dihydroxy-7-benzyl-16-(1-methyl-2-(2-methyl-4-thiazolyl)-ethenyl)-1-oxa-5,5,13-tetramethyl-cyclohexadec-13-ene-2,6-dione

In analogy to Example 1, 12 mg (15 μ mole) of the compound prepared according to Example 13b are reacted, and, after work-up and purification, 6.0 mg (11 μ mole, 69%) of the compound in the title are isolated as a colorless oil.

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 0.69 (3H), 0.72 (3H), 0.89 (1H), 1.08 (3H), 1.38-1.69 (3H), 1.61 (3H), 1.90-2.12 (2H), 2.02 (3H), 2.19 (1H), 2.25-2.44 (3H), 2.54 (1H), 2.69 (3H), 2.79 (1H), 2.99 (1H), 3.73 (2H), 4.25-4.39 (2H), 4.66 (1H), 5.03 (1H), 5.34 (1H), 6.52 (1H), 6.97 (1H), 7.04-7.29 (5H) ppm.

Example 14

(1S,3S(E),7S,10R,11S,12S,16R)-10-benzyl-7,11-dihydroxy-3-(1-methyl-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-8,8,12,16-tetramethyl-4,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecane-5,9-dione (A) and

(1R,3S(E),7S,10R,11S,12S,16S)-10-benzyl-7,11-dihydroxy-3-(1-methyl-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-8,8,12,16-tetramethyl-4,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecane-5,9-dione (B)

The solution of 4.0 mg (7.0 μ mole) of the compound prepared according to Example 12 in 0.1 mL of acetonitrile is treated with 38 μ L of a 1 M solution of sodium ethylenediamine-tetraacetate, cooled to 0°C and treated with 67 μ L of 1,1,1-trifluoroacetone as well as with a mixture of 21 mg of oxone and 4.5 mg of sodium hydrogen carbonate. The mixture is allowed to react for 5 hours, is poured into sodium thiosulfate solution and extracted several times with ethyl acetate. The combined organic extracts are washed with saturated sodium chloride solution and the residue obtained after filtration and removal of the solvent is purified by chromatography on an analytical thin-layer plate. A mixture of n-hexane and ethyl acetate is used as solvent. Thus, 2.2 mg (3.8 μ mole, 54%) of compound A in the title as well as 0.3 mg (0.5 μ mole, 7%) of compound B in the title are isolated, each as a colorless oil.

¹H-NMR (CDCl₃, of A: δ = 0.67 (3H), 0.80 (3H), 1.07 (3H), 1.29 (3H), 1.35-2.06 (9H), 2.09 (3H), 2.33 (1H), 2.49 (1H), 2.68 (3H), 2.72-2.85 (2H), 3.04 (1H), 3.40 (1H), 3.62 (1H), 3.77 (1H), 4.22 (1H), 4.51 (1H), 5.47 (1H), 6.51 (1H), 6.95 (1H), 7.06-7.30 (5H) ppm.

¹H-NMR (CDCl₃) of B: δ = 0.68 (3H), 0.76 (3H), 0.86 (1H), 1.07 (3H), 1.23-2.13 (7H), 1.30 (3H), 2.08 (3H), 2.30-2.49 (2H), 2.70 (3H), 2.87-3.11 (3H), 3.28 (2H), 3.57 (1H), 3.93 (1H), 4.21 (1H), 4.54-5.73 (1H), 5.58 (1H), 6.58 (1H), 6.97 (1H), 7.07-7.31 (5H) ppm.

Example 15

(1S,3S(E),7S,10R,11S,12S,16S)-10-benzyl-7,11-dihydroxy-3-(1-methyl-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-8,8,12,16-tetramethyl-4,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecane-5,9-dione (A) and

(1R,3S(E),7S,10R,11S,12S,16R)-10-benzyl-7,11-dihydroxy-3-(1-methyl-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-8,8,12,16-tetramethyl-4,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecane-5,9-dione (B)

In analogy to Example 14, 3.1 mg (5.4 μ mole) of the compound obtained according to Example 13 is reacted, and, after work-up and purification, 0.7 mg (1.2 μ mole, 22%) of compound A or B in the title, as well as 0.6 mg (1.0 μ mole, 19%) of compound B or A in the title are isolated as colorless oils.

¹H-NMR (CDCl₃) of A or B: δ = 0.76 (3H), 0.88 (3H), 1.02 (3H), 1.24 (1H), 1.30 (3H), 1.38-1.78 (5H), 1.92-2.13 (3H), 2.07 (3H), 2.44 (2H), 2.70 (3H), 2.78-2.87 (2H), 3.04 (1H), 3.60 (1H), 3.71-3.80 (2H), 4.01 (1H), 4.28 (1H), 5.45 (1H), 6.62 (1H), 6.99 (1H), 7.11-7.31 (5H) ppm.

¹H-NMR (CDCl₃) of B or A: δ = 0.70 (3H), 0.76 (3H), 1.06 (3H), 1.19-1.64 (5H), 1.22 (3H), 1.80 (1H), 1.90-2.12 (3H), 2.07 (3H), 2.46 (2H), 2.69 (3H), 2.79 (1H), 2.92 (1H), 3.08 (1H), 3.32 (1H), 3.57 (1H), 3.62 (1H), 3.71 (1H), 4.12 (1H), 5.42 (1H), 6.54 (1H), 6.96 (1H), 7.06-7.31 (5H) ppm.

Example 16

(4S,7S,8R,9S,13Z,16S(E))-4,8-Dihydroxy-7-benzyl-16-(1-methyl-2-(2-methyl-4-thiazolyl)-ethenyl)-1-oxa-5,5,9,13-tetramethyl-cyclohexadec-13-ene-2,6-dione

Example 16a

(4S(4S,5R,6S,10RS))-4-(2,6-Dimethyl-10-[[[(1,1-dimethylethyl)diphenylsilyl]oxy]-4-benzyl-3-oxo-5-(tetrahydropyran-2-yloxy)-undec-2-yl)-2,2-dimethyl-[1,3]dioxane

In analogy to Example 1a, 1.71 g (2.59 mmole) of compound B prepared according to Example 12c are reacted, and, after work-up and purification, 1.51 g (1.99 mmole, 77%) of the compound in the title are isolated as a colorless oil.

Example 16b

(4S(4S,5R,6S,10RS))-4-(2,6-Dimethyl-4-benzyl-10-hydroxy-3-oxo-5-(tetrahydropyran-2-yloxy)-undec-2-yl)-2,2-dimethyl-[1,3]dioxane

In analogy to Example 1i, 1.51 g (1.99 mmole) of the compound prepared according to Example 16a are reacted, and, after work-up and purification, 855 mg (1.65 mmole, 83%) of the compound in the title are isolated as a colorless oil.

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 0.88 + 0.92 (3H), 0.92-1.95 (32H), 2.82-3.10 (2H), 3.32-3.59 (2H), 3.71-3.98 (5H), 4.43-4.59 (1H), 7.11-7.31 (5H) ppm.

Example 16c

(4S(4S,5R,6S))-4-(2,6-Dimethyl-4-benzyl-3,10-dioxo-5-(tetrahydropyran-2-yloxy)-undec-2-yl)-2,2-dimethyl-[1,3]dioxane

In analogy to Example 1m, 850 mg (1.64 mmole) of the compound prepared according to Example 16b are reacted, and, after work-up and purification, 741 mg (1.43 mmole, 88%) of the compound in the title are isolated as a colorless oil.

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 0.84 + 0.90 (3H), 0.95 + 1.05 (3H), 0.97 (3H), 1.8-1.88 (19H), 2.15 (3H), 2.42 (2H), 2.79-3.08 (2H), 3.31-3.57 (2H), 3.69-3.96 (5H), 4.43 + 4.52 (1H), 7.10-7.29 (5H) ppm.

Example 16d

(4S(4S,5R,6S,10E/Z,13S,14E))-4-(13-[[[(1,1-Dimethylethyl)diphenylsilyl]oxy]-4-benzyl-15-(2-methyl-4-thiazolyl)-3-oxo-5-(tetrahydropyran-2-yloxy)-2,6,10,14-tetramethyl-pentadeca-10,14-dien-2-yl)-2,2-dimethyl-[1,3]dioxane

In analogy to Example 1ao, 737 mg (1.43 mmole) of the compound prepared according to Example 16c are reacted using n-butyllithium as base, and, after work-up and purification, 491 mg (525 μ mole, 37%) of the compound in the title are isolated as a colorless oil.

Example 16e

(4S(4S,5R,6S,10E/Z,13S,14E))-4-(4-benzyl-13-hydroxy-15-(2-methyl-4-thiazolyl)-3-oxo-5-(tetrahydropyran-2-yloxy)-2,6,10,14-tetramethyl-pentadeca-10,14-dien-2-yl)-2,2-dimethyl-[1,3]dioxane

In analogy to Example 1i, 1.09 g (1.17 mmole) of the compound prepared according to Example 16d are reacted, and, after work-up and purification, 677 mg (973 μ mole, 83 %) of the compound in the title are isolated as a colorless oil.

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 0.78-2.12 (31H), 1.67 + 1.73 (3H), 2.06 (3H), 2.36 (2H), 2.71 (3H), 2.81-3.08 (2H), 3.30-3.52 (2H), 3.69-3.96 (5H), 4.14 (1H), 4.43 + 4.51 (1H), 5.20 (1H), 6.57 (1H), 6.95 (1H), 7.08-7.30 (5H) ppm.

Example 16f

(3S,6S,7R,8S,12E/Z,15S,16E)-6-benzyl-17-(2-methyl-4-thiazolyl)-5-oxo-4,4,8,12,16-pentamethyl-heptadeca-12,16-diene-1,3,7,15-tetraol

In analogy to Example 1f, 675 mg (970 μ mole) of the compound prepared according to Example 16e are reacted, and, after work-up and purification, 495 mg (866 μ mole, 89 %) of the compound in the title are isolated as a colorless oil.

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 0.73-0.86 (6H), 0.96-1.10 (3H), 1.21-1.79 (7H), 1.67 + 1.76 (3H), 1.98-2.17 (5H), 2.28-2.50 (3H), 2.70 (3H), 2.85 (1H), 2.97 (1H), 3.09 (1H), 3.40-3.87 (7H), 4.16 (1H), 5.27 (1H), 6.51 + 6.57 (1H), 6.94 (1H), 7.07-7.30 (5H) ppm.

Example 16g

(3S,6S,7R,8S,12E/Z,15S,16E)-6-benzyl-17-(2-methyl-4-thiazolyl)-4,4,8,12,16-pentamethyl-1,3,7,15-tetrakis-[[dimethyl(1,1-dimethylethyl)silyl]oxy]-heptadeca-12,16-dien-5-one

In analogy to Example 1aq, 337 mg (589 μ mole) of the compound prepared according to Example 16f are reacted, and, after work-up and purification, 444 mg (432 μ mole, 73 %) of the compound in the title are isolated as a colorless oil.

¹H-NMR (CDCl₃): δ = -0.08-0.13 (24H), 0.42 (3H), 0.79-1.03 (42H), 1.11-1.73 (8H), 1.60 + 1.67 (3H), 1.90-2.08 (4H), 2.26 (2H), 2.71 (3H), 2.91 (2H), 3.22 (1H), 3.50-3.72 (3H), 3.85 (1H), 4.09 (1H), 5.16 (1H), 6.46 (1H), 6.91 (1H), 7.07-7.27 (5H) ppm.

Example 16h

(3S,6S,7R,8S,12E/Z,15S,16E)-6-benzyl-1-hydroxy-17-(2-methyl-4-thiazolyl)-4,4,8,12,16-pentamethyl-3,7,15-tris-[[dimethyl(1,1-dimethylethyl)silyl]oxy]-heptadeca-12,16-dien-5-one

In analogy to Example 1ar, 444 mg (432 μ mole) of the compound prepared according to Example 16g are reacted, and, after work-up and purification, 272 mg (297 μ mole, 69%) of the compound in the title are isolated as a colorless oil.

¹H-NMR (CDCl₃): δ = -0.07-0.18 (18H), 0.48 (3H), 0.79-1.72 (40H), 1.61 + 1.68 (3H), 1.81 (1H), 1.90-2.09 (5H), 2.26 (2H), 2.70 (3H), 2.86-3.04 (2H), 3.23 (1H), 3.59 (2H), 3.70 (1H), 3.91 (1H), 4.10 (1H), 5.16 (1H), 6.44 (1H), 6.91 (1H), 7.08-7.29 (5H) ppm.

Example 16i

(3S,6S,7R,8S,12E/Z,15S,16E)-6-benzyl-3,7,15-tris-[[dimethyl(1,1-dimethylethyl)silyl]oxy]-4,4,8,12,16-pentamethyl-17-(2-methyl-4-thiazolyl)-5-oxo-heptadeca-12,16-dienoic acid

In analogy to Example 1k, 272 mg (297 μ mole) of the compound prepared according to Example 16h are reacted, and, after work-up, 264 mg (289 μ mole, 97%) of the compound in the title are isolated as a colorless oil, which is reacted further without purification.

Example 16k

(3S,6S,7R,8S,12Z,15S,16E)-6-benzyl-17-(2-methyl-4-thiazolyl)-5-oxo-4,4,8,12,16-pentamethyl-3,7,15-tris-[[dimethyl(1,1-dimethylethyl)silyl]oxy]-heptadeca-12,16-dienoic acid (A) and

(3S,6S,7R,8S,12E,15S,16E)-6-benzyl-17-(2-methyl-4-thiazolyl)-5-oxo-4,4,8,12,16-pentamethyl-3,7,15-tris-[[dimethyl(1,1-dimethylethyl)silyl]oxy]-heptadeca-12,16-dienoic acid (B)

In analogy to Example 1at, 264 mg (289 μ mole) of the compound prepared according to Example 16i are reacted, and, after work-up and purification, 87 mg (94 μ mole, 32%) of compound A in the title, as well as 67 mg (73 μ mole, 25%) of compound B in the title are isolated as colorless oils.

¹H-NMR (CDCl₃) of A: δ = -0.09 (3H), -0.02-0.13 (15H), 0.69 (3H), 0.80-1.48 (32H), 1.03 (3H), 1.63-1.79 (1H), 1.68 (3H), 2.00 (3H), 1.91-2.09 (2H), 2.12-2.33 (3H), 2.72 (3H), 2.77-3.20 (6H), 3.31 (1H), 3.70 (1H), 4.10 (1H), 4.43 (1H), 5.16 (1H), 6.47 (1H), 6.91 (1H), 7.08-7.29 (5H) ppm.

¹H-NMR (CDCl₃) of B: δ = -0.10 (3H), -0.03-0.17 (15H), 0.68 (3H), 0.80-1.50 (33H), 1.02 (3H), 1.61 (3H), 1.71 (2H), 1.88-2.07 (2H), 2.00 (3H), 2.11-2.68 (4H), 2.71 (3H), 2.86 (2H), 3.30 (1H), 3.69 (1H), 3.75-4.08 (1H), 4.11 (1H), 4.43 (1H), 5.16 (1H), 6.47 (1H), 6.91 (1H), 7.08-7.30 (5H) ppm.

Example 16l

(3S,6S,7R,8S,12Z,15S,16E)-6-benzyl-15-hydroxy-17-(2-methyl-4-thiazolyl)-5-oxo-4,4,8,12,16-pentamethyl-3,7-bis-[[dimethyl(1,1-dimethylethyl)silyl]oxy]-heptadeca-12,16-dienoic acid

In analogy to Example 1i, 87 mg (94 μ mole) of compound A, prepared according to Example 16k, are reacted at 23°C, and, after work-up and purification, 76 mg (93 μ mole, 99%) of the compound in the title are isolated as a colorless oil.

¹H-NMR (CDCl₃): δ = -0.03-0.13 (12H), 0.52 (3H), 0.78-1.80 (28H), 1.73 (3H), 1.91-2.17 (2H), 2.00 (3H), 2.21 (2H), 2.34 (2H), 2.69-3.01 (3H), 2.73 (3H), 3.19 (1H), 3.31 (1H), 3.74 (1H), 4.13 (1H), 4.28-5.68 (1H), 4.36 (1H), 5.18 (1H), 6.62 (1H), 6.97 (1H), 7.08-7.31 (5H) ppm.

Example 16m

(4S,7S,8R,9S,13Z,16S(E))-4,8-Bis-[[dimethyl(1,1-dimethylethyl)silyl]oxy]-7-benzyl-16-(1-methyl-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-1-oxa-5,5,9,13-tetramethyl-cyclohexadec-13-ene-2,6-dione

In analogy to Example 1aw, 76 mg (93 μ mole) of the compound prepared according to Example 16l are reacted, and, after work-up and purification, 68 mg (85 μ mole, 92%) of the compound in the title are isolated as a colorless oil.

¹H-NMR (CDCl₃): δ = -0.02 (3H), 0.01 (3H), 0.16 (3H), 0.30 (3H), 0.54 (3H), 0.64 (3H), 0.85 (9H), 0.97 (9H), 0.99 (3H), 0.80-1.75 (5H), 1.69 (3H), 1.89 (1H), 1.98-2.31 (3H), 2.13 (3H), 2.37 (1H), 2.52 (1H), 2.70 (1H), 2.72 (3H), 3.10 (1H), 3.46 (1H), 3.96 (1H), 4.05 (1H), 5.10 (1H), 5.15 (1H), 6.48 (1H), 7.02 (1H), 7.09-7.31 (5H) ppm.

Example 16

(4S,7S,8R,9S,13Z,16S(E))-4,8-Dihydroxy-7-benzyl-16-(1-methyl-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-1-oxa-5,5,9,13-tetramethyl-cyclohexadec-13-ene-2,6-dione

In analogy to Example 1, 10 mg (13 μ mole) of the compound prepared according to Example 12p are reacted, and, after work-up and purification, 6.3 mg (11 μ mole, 89%) of the compound in the title are isolated as a colorless oil.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ = 0.47 (3H), 0.84 (1H), 0.97 (3H), 1.04 (3H), 1.22-1.70 (4H), 1.76 (3H), 1.94 (1H), 1.93 (3H), 2.22-2.49 (4H), 2.61-2.77 (1H), 2.71 (3H), 2.83 (1H), 2.90 (1H), 3.02 (1H), 3.08 (1H), 3.59 (1H), 3.62 (1H), 4.18 (1H), 5.19 (1H), 5.53 (1H), 6.50 (1H), 6.96 (1H), 7.08-7.31 (5H) ppm.

Example 17

(4S,7S,8R,9S,13E,16S(E))-4,8-Dihydroxy-7-benzyl-16-(1-methyl-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-1-oxa-5,5,9,13-tetramethyl-cyclohexadec-13-ene-2,6-dione

Example 17a

(3S,6S,7R,8S,12E,15S,16E)-6-benzyl-15-hydroxy-17-(2-methyl-4-thiazolyl)-5-oxo-4,4,8,12,16-pentamethyl-3,7-bis-[[dimethyl(1,1-dimethylethyl)silyl]oxy]-heptadeca-12,16-dienoic acid

In analogy to Example 1i, 67 mg (72 μ mole) of compound B, prepared according to Example 16k, are reacted at 23°C, and, after work-up and purification, 57 mg (70 μ mole, 97%) of the compound in the title are isolated as a colorless oil.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ = -0.06-0.13 (12H), 0.47 (3H), 0.77-1.76 (28H), 1.64 (3H), 1.90-2.07 (2H), 2.00 (3H), 2.28 (2H), 2.39 (2H), 2.66-2.89 (2H), 2.73 (2H), 2.91-3.05 (3H), 3.19 (1H), 3.29 (1H), 3.76 (1H), 4.20 (1H), 4.36 (1H), 5.16 (1H), 6.58 (1H), 6.94 (1H), 7.07-7.31 (5H) ppm.

Example 17b

(4S,7S,8R,9S,13E,16S(E))-4,8-Bis-[[dimethyl(1,1-dimethylethyl)silyl]oxy]-7-benzyl-16-(1-methyl-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-1-oxa-5,5,9,13-tetramethyl-cyclohexadec-13-ene-2,6-dione

In analogy to Example 1aw, 57 mg (70 μ mole) of the compound prepared according to Example 17a are reacted, and, after work-up and purification, 32 mg (40 μ mole, 57%) of the compound in the title are isolated as a colorless solid.

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 0.07 (9H), 0.23 (3H), 0.53 (3H), 0.72 (3H), 0.88 (9H), 0.93 (9H), 0.98 (3H), 1.08-1.30 (2H), 1.39 (1H), 1.48-1.86 (3H), 1.61 (3H), 2.10 (3H), 2.07-2.27 (2H), 2.31-2.58 (3H), 2.63-2.78 (1H), 2.71 (3H), 3.08 (1H), 3.41 (1H), 3.82 (1H), 4.19 (1H), 5.08 (1H), 5.15 (1H), 6.51 (1H), 7.02 (1H), 7.08-7.30 (5H) ppm.

Example 17

(4S,7S,8R,9S,13E,16S(E))-4,8-Dihydroxy-7-benzyl-16-(1-methyl-2-(2-methyl-4-thiazolyl)-ethenyl)-1-oxa-5,5,9,13-tetramethyl-cyclohexadec-13-ene-2,6-dione

In analogy to Example 1, 32 mg (40 μ mole) of the compound prepared according to Example 17b are reacted, and, after work-up and purification, 16.6 mg (29 μ mole, 73%) of the compound in the title are isolated as a colorless oil.

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 0.35 (3H), 0.91 (3H), 0.93 (3H), 1.61 (3H), 0.83-1.72 (5H), 1.94-2.20 (2H), 2.09 (3H), 2.32 (1H), 2.46 (1H), 2.51 (2H), 2.69 (3H), 2.90-3.02 (3H), 3.13 (1H), 3.55-3.68 (2H), 4.23 (1H), 5.11 (1H), 5.43 (1H), 6.47 (1H), 6.92 (1H), 7.07-7.31 (5H) ppm.

Example 18

(1S,3S(E),7S,10S,11R,12S,16R)-10-benzyl-7,11-dihydroxy-3-(1-methyl-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-8,8,12,16-tetramethyl-4,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecane-5,9-dione
(A) and

(1R,3S(E),7S,10S,11R,12S,16S)-10-benzyl-7,11-dihydroxy-3-(1-methyl-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-8,8,12,16-tetramethyl-4,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecane-5,9-dione
(B)

In analogy to Example 14, 1.4 mg (2.5 μ mole) of the compound prepared according to Example 16 are reacted, and, after work-up and purification, 0.3 mg (0.5 μ mole, 21%) of compounds A and B in the title are isolated as a colorless oil.

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 0.27 (3H), 0.98 (3H), 1.08 (3H), 1.23 (3H), 1.15-2.46 (10H), 2.19 (3H), 2.71 (3H), 2.82 (1H), 2.91 (1H), 2.95 (1H), 3.10 (1H), 3.47 (1H), 3.95 (1H), 4.12 (1H), 4.42 (1H), 4.70-5.30 (1H), 5.60 (1H), 6.65 (1H), 7.00 (1H), 7.12-7.32 (5H) ppm.

Example 19

(1S,3S(E),7S,10S,11R,12S,16S)-10-benzyl-7,11-dihydroxy-3-(1-methyl-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-8,8,12,16-tetramethyl-4,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecane-5,9-dione (A) and (1R,3S(E),7S,10S,11R,12S,16R)-10-benzyl-7,11-dihydroxy-3-(1-methyl-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-8,8,12,16-tetramethyl-4,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecane-5,9-dione (B)

In analogy to Example 14, 7.4 mg (13 μ mole) of the compound prepared according to Example 17 are reacted, and, after work-up and purification, 1.9 mg (3.3 μ mole, 25%) of compound A in the title, as well as 1.7 mg (2.9 μ mole, 22%) of compound B in the title are each isolated as a colorless oil.

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ of A: δ = 0.40 (3H), 0.89 (3H), 0.97 (3H), 1.08-1.77 (6H), 1.22 (3H), 1.90-2.07 (3H), 2.08 (3H), 2.38 (1H), 2.57 (1H), 2.70 (3H), 2.83 (1H), 2.92-3.06 (3H), 3.19 (1H), 3.54 (1H), 3.77 (1H), 4.19 (1H), 5.53 (1H), 6.52 (1H), 6.97 (1H), 7.08-7.31 (5H) ppm.

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ of B: δ = 0.17 (3H), 0.89 (3H), 1.00 (3H), 1.21-1.97 (8H), 1.28 (3H), 2.06 (1H), 2.10 (3H), 2.27-2.44 (3H), 2.71 (3H), 2.90 (1H), 2.99-3.11 (2H), 3.36 (1H), 3.96 (1H), 4.20 (1H), 4.29 (1H), 5.77 (1H), 6.57 (1H), 6.98 (1H), 7.08-7.31 (5H) ppm.

Example 20

(4S,7R,8S,9S,13(Z),16S(E))-4,8-Dihydroxy-16-(1-methyl-2-(2-pyridyl)ethenyl)-1-oxa-5,5,7,9,13-pentamethyl-cyclohexadec-13-ene-2,6-dione

Example 20a

(5E,3S)-[3-[[[(1,1-Dimethylethyl)diphenylsilyl]oxy]-4-methyl-5-(2-pyridyl)-pent-4-en-1-yl]-triphenylphosphonium iodide

In analogy to Example 7a to 7d, using diethyl(2-pyridyl)methanephosphonate, the compound in the title is obtained as a crystalline solid.

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$: δ = 1.08 (9H), 1.70-1.95 (2H), 1.99 (1H), 3.00 (1H), 3.31 (1H), 4.59 (1H), 6.68 (1H), 7.10 (1H), 7.18-7.46 (8H), 7.50-7.74 (18H), 7.74-7.87 (3H), 8.57 (1H) ppm.

Example 20b

(4S(4R,5S,6S,10E/Z,13S,14E))-4-(13-[[1,1-Dimethylethyl]diphenylsilyl]oxy)-15-(2-pyridyl)-3-oxo-5-(tetrahydropyran-2-yloxy)-2,4,6,10,14-pentamethyl-pentadeca-10,14-dien-2-yl)-2,2-dimethyl-[1,3]dioxane

Analogously to Example 1a, 2.9 g (6.58 mmole) of the compound prepared in analogy to Example 11 (reaction with ethylmagnesium bromide) to 1a, (4S(4R,5S,6S))-4-(3,10-dioxo-2,4,6-trimethyl-5-(tetrahydropyran-2-yloxy)-undec-2-yl)-2,2-dimethyl-[1,3]dioxane, are reacted with 8.0 g (9.95 mmole) of the compound described in Example 20a and 7.54 mL of a 1.6 M solution of n-butyllithium in n-hexane. In addition to the starting material, 1.71 g (2.0 mmole, 31%) of the compound in the title are obtained.

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 0.84-0.98 (3H), 0.99-1.97 (42H), 2.01 (3H), 2.29 (2H), 3.22 (1H), 3.41 (1H), 3.58-4.01 (4H), 4.07-4.22 (2H), 4.47 + 4.51 (1H), 5.01 (1H), 6.24 (1H), 7.07 (1H), 7.22-7.46 (7H), 7.52-7.75 (5H), 8.57 (1H) ppm.

Example 20c

(4S(4R,5S,6S,10E/Z,13S,14E))-4-(13-Hydroxy-15-(2-pyridyl)-3-oxo-5-(tetrahydropyran-2-yloxy)-2,4,6,10,14-pentamethyl-pentadeca-10,14-dien-2-yl)-2,2-dimethyl-[1,3]dioxane

In analogy to Example 1i, 1.76 g (2.11 mmole) of the compound prepared according to Example 20b are reacted, and, after work-up and purification, 1.17 g (1.95 mmole, 93%) of the compound in the title are isolated as a colorless oil.

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 0.88-2.13 (37H), 2.09 (3H), 2.39 (2H), 3.26 (1H), 3.44 (1H), 3.75-4.02 (3H), 4.08-4.22 (2H), 4.48 + 4.55 (1H), 5.21 (1H), 6.60 (1H), 7.10 (1H), 7.25 (1H), 7.64 (1H), 8.60 (1H) ppm.

Example 20d

(3S,6R,7S,8S,12E/Z,15S,16E)-1,3,7,15-Tetrahydroxy-4,4,6,8,12,16-hexamethyl-17-(2-pyridyl)-heptadeca-12,16-dien-5-one

In analogy to Example 1f, 1.17 g (1.95 mmole) of the compound prepared according to Example 20c are reacted using p-toluenesulfonic acid monohydrate and, after work-up and purification, 852 mg (1.79 mmole, 92%) of the compound in the title are isolated as a colorless oil.

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 0.83 + 0.88 (3H), 1.06 (3H), 1.12 (3H), 1.22 (3H), 1.63 + 1.72 (3H), 0.98-1.82 (7H), 1.96-2.21 (3H), 2.07 (3H), 2.39 (2H), 2.90-3.80 (2H), 3.28 (1H),

3.32-3.48 (2H), 3.89 (2H), 4.06 (1H), 4.18 (1H), 5.20 (1H), 6.59 (1H), 7.11 (1H), 7.28 (1H), 7.64 (1H), 8.59 (1H) ppm.

Example 20e

(3S,6R,7S,8S,12E/Z,15S,16E)-1,3,7,15-Tetrakis-[[dimethyl(1,1-dimethylethyl)silyl]oxy]-4,4,6,8,12,16-hexamethyl-17-(2-pyridyl)-heptadeca-12,16-dien-5-one

In analogy to Example 1aq, 847 mg (1.78 mmole) of the compound prepared according to Example 20d are reacted, and, after work-up and purification, 1.32 g (1.42 mmole, 80%) of the compound in the title are isolated as a colorless oil.

¹H-NMR (CDCl₃): δ = -0.02-0.13 (24H), 0.80-0.97 (39H), 1.02 (3H), 1.04 (3H), 1.21 (3H), 1.59 + 1.68 (3H), 1.08-1.70 (7H), 1.89-2.08 (2H), 2.06 (3H), 2.28 (2H), 3.13 (1H), 3.52-3.74 (2H), 3.77 (1H), 3.89 (1H), 4.11 (1H), 5.18 (1H), 6.48 (1H), 7.08 (1H), 7.21 (1H), 7.62 (1H), 8.60 (1H) ppm.

Example 20f

(3S,6R,7S,8S,12E/Z,15S,16E)-3,7,15-Tris-[[dimethyl(1,1-dimethylethyl)silyl]oxy]-4,4,6,8,12,16-hexamethyl-1-hydroxy-17-(2-pyridyl)-heptadeca-12,16-dien-5-one

In analogy to Example 1ar, 1.32 g (1.42 mmole) of the compound prepared according to Example 20e are reacted, and, after work-up and purification, 1.06 g (1.29 mmole, 91%) of the compound in the title are isolated as a colorless oil.

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 0.00-0.13 (18H), 0.80-0.97 (30H), 1.06 (6H), 1.00-1.63 (7H), 1.21 (3H), 1.58 + 1.68 (3H), 1.89-2.08 (3H), 2.04 (3H), 2.28 (2H), 3.12 (1H), 3.63 (2H), 3.79 (1H), 4.02-4.16 (2H), 5.18 (1H), 6.48 (1H), 7.08 (1H), 7.21 (1H), 7.61 (1H), 8.60 (1H) ppm.

Example 20g

(3S,6R,7S,8S,12E/Z,15S,16E)-3,7,15-Tris-[[dimethyl(1,1-dimethylethyl)silyl]oxy]-4,4,6,8,12,16-hexamethyl-17-(2-pyridyl)-5-oxo-heptadeca-12,16-dienal

In analogy to Example 1k, 1.14 g (1.39 mmole) of the compound prepared according to Example 20f are reacted, and, after work-up, 1.10 g (1.35 mmole, 97%) of the compound in the title are isolated as a colorless oil, which is reacted further without purification.

Example 20h

(3S,6R,7S,8S,12E,15S,16E)-3,7,15-Tris-[[dimethyl(1,1-dimethylethyl)silyl]oxy]-4,4,6,8,12,16-hexamethyl-17-(2-pyridyl)-5-oxo-heptadeca-12,16-dienoic acid (A) and (3S,6R,7S,8S,12Z,15S,16E)-3,7,15-Tris-[[dimethyl(1,1-dimethylethyl)silyl]oxy]-4,4,6,8,12,16-hexamethyl-17-(2-pyridyl)-5-oxo-heptadeca-12,16-dienoic acid (B)

In analogy to Example 1at, 1.10 g (1.35 mmole) of the compound prepared according to Example 20g are reacted, and, after work-up and purification, 467 mg (0.56 mmole, 42%) of compound B in the title, as well as 374 mg (0.45 mmole, 33%) of compound A in the title are isolated as colorless oils.

¹H-NMR (CDCl₃) of A: δ = 0.00-0.19 (18H), 0.85 (3H), 0.90 (27H), 1.01-1.50 (6H), 1.07 (3H), 1.15 (3H), 1.21 (3H), 1.57 (3H), 1.81-2.08 (1H), 1.96 (3H), 2.24-2.41 (4H), 2.60 (1H), 3.18 (1H), 3.83 (1H), 4.13 (1H), 4.38 (1H), 5.13 (1H), 6.50 (1H), 7.16 (1H), 7.36 (1H), 7.71 (1H), 8.61 (1H) ppm.

¹H-NMR (CDCl₃) of B: δ = -0.02-0.17 (18H), 0.80-0.98 (30H), 1.00-1.59 (6H), 1.05 (3H), 1.13 (3H), 1.18 (3H), 1.69 (3H), 1.81-1.98 (1H), 1.91 (3H), 2.10-2.40 (4H), 2.49 (1H), 3.10 (1H), 3.79 (1H), 4.15 (1H), 4.42 (1H), 5.21 (1H), 6.63 (1H), 7.17 (1H), 7.31 (1H), 7.70 (1H), 8.58 (1H) ppm.

Example 20i

(3S,6R,7S,8S,12Z,15S,16E)-3,7-Bis-[[dimethyl(1,1-dimethylethyl)silyl]oxy]-4,4,6,8,12,16-hexamethyl-15-hydroxy-17-(2-pyridyl)-5-oxo-heptadeca-12,16-dienoic acid

In analogy to Example 1i, 405 mg (0.49 mmole) of compound B prepared according to Example 20h are reacted, and, after work-up and purification, 338 mg (0.47 mmole, 96%) of the compound in the title are isolated as a colorless oil.

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 0.00-0.15 (12H), 0.80-0.99 (21H), 1.02-1.60 (6H), 1.07 (3H), 1.14 (3H), 1.19 (3H), 1.72 (3H), 1.90-2.08 (1H), 1.99 (3H), 2.17 (1H), 2.31 (1H), 2.38 (2H), 2.49 (1H), 3.00-4.00 (1H), 3.12 (1H), 3.81 (1H), 4.19 (1H), 4.43 (1H), 5.24 (1H), 6.73 (1H), 7.18 (1H), 7.32 (1H), 7.71 (1H), 8.60 (1H) ppm.

Example 20j

(4S,7R,8S,9S,13(Z),16S(E))-4,8-Bis-[[dimethyl(1,1-dimethylethyl)silyl]oxy]-16-(1-methyl-2-(2-pyridyl)ethenyl)-1-oxa-5,5,7,9,13-pentamethyl-cyclohexadec-13-ene-2,6-dione

In analogy to Example 1aw, 287 mg (0.40 mmol) of the compound prepared according to Example 20i are reacted, and, after work-up and purification, 144 mg (0.21 mmole, 51%) of the compound in the title are isolated as a colorless oil.

¹H-NMR (CDCl₃): δ = -0.09 (3H), 0.01-0.18 (9H), 0.79-1.32 (4H), 0.85 (9H), 0.94 (9H), 0.98 (3H), 1.10 (3H), 1.14 (3H), 1.20 (3H), 1.46-1.82 (3H), 1.69 (3H), 2.03-2.21 (1H), 2.15 (3H), 2.49 (1H), 2.62-2.88 (2H), 3.03 (1H), 3.90 (1H), 4.05 (1H), 5.02 (1H), 5.19 (1H), 6.58 (1H), 7.11 (1H), 7.27 (1H), 7.65 (1H), 8.61 (1H) ppm.

Example 20

(4S,7R,8S,9S,13(Z),16S(E))-4,8-Dihydroxy-16-(1-methyl-2-(2-pyridyl)ethenyl)-1-oxa-5,5,7,9,13-pentamethyl-cyclohexadec-13-ene-2,6-dione

In analogy to Example 1, 144 mg (206 μmole) of the compound prepared according to Example 20j are reacted, and, after work-up and purification, 90 mg (191 μmole, 93%) of the compound in the title are isolated as a colorless oil.

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 1.02 (3H), 1.08 (3H), 1.20 (3H), 1.24-1.43 (4H), 1.38 (3H), 1.67 (3H), 1.60-1.98 (2H), 2.06 (3H), 2.23 (1H), 2.31 (2H), 2.45 (1H), 2.64 (1H), 3.11-3.27 (2H), 3.73 (1H), 4.41 (1H), 4.50-4.77 (1H), 5.09-5.23 (2H), 6.62 (1H), 7.14 (1H), 7.31 (1H), 7.69 (1H), 8.52 (1H) ppm.

Example 21

(1S,3S(E),7S,10R,11S,12S,16R)-7,11-Dihydroxy-3-(1-methyl-2-(2-pyridyl)ethenyl)-8,8,10,12,16-pentamethyl-4,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecane-5,9-dione (A) and (1R,3S(E),7S,10R,11S,12S,16S)-7,11-dihydroxy-3-(1-methyl-2-(2-pyridyl)ethenyl)-8,8,10,12,16-pentamethyl-4,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecane-5,9-dione (B) and (4S,7R,8S,9S,13(Z),16S(E))-4,8-dihydroxy-16-(1-methyl-2-(2-N-oxypyridyl)ethenyl)-1-oxa-5,5,7,9,13-pentamethyl-cyclohexadec-13-ene-2,6-dione (C) and (1S,3S(E),7S,10R,11S,12S,16R)-7,11-dihydroxy-3-(1-methyl-2-(2-N-oxypyridyl)ethenyl)-8,8,10,12,16-pentamethyl-4,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecane-5,9-dione (D) and (1R,3S(E),7S,10R,11S,12S,16S)-7,11-dihydroxy-3-(1-methyl-2-(2-N-oxypyridyl)ethenyl)-8,8,10,12,16-pentamethyl-4,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecane-5,9-dione (E)

In analogy to Example 14, 40 mg (84 μ mole) of the compound prepared according to Example 20 is reacted and, after work-up and purification, 8.5 mg (17 μ mole, 21%) of compound A in the title, 2.0 mg (4 μ mole, 5%) of compound B in the title, 2.9 mg (6 μ mole, 7%) of compound C in the title, 12.6 mg (25 μ mole, 30%) of compound D in the title as well as 2.5 mg (5 μ mole, 6%) of compound E in the title are isolated.

¹H-NMR (CDCl₃) of A: δ = 1.00 (3H), 1.08 (3H), 1.16 (3H), 1.21-1.98 (9H), 1.29 (3H), 1.38 (3H), 2.07 (3H), 2.19 (1H), 2.30 (1H), 2.53 (1H), 2.81 (1H), 2.89 (1H), 3.29 (1H), 3.76 (1H), 4.37 (1H), 5.40 (1H), 6.53 (1H), 7.16 (1H), 7.29 (1H), 7.70 (1H), 8.53 (1H) ppm.

¹H-NMR (CDCl₃) of B: δ = 0.94 (3H), 1.03 (3H), 1.11 (3H), 1.28 (3H), 1.38 (3H), 1.00-1.95 (8H), 2.14 (3H), 2.08-2.20 (1H), 2.41 (1H), 2.49 (1H), 2.83 (1H), 3.09 (1H), 3.33 (1H), 3.95 (1H), 4.06 (1H), 4.17 (1H), 5.70 (1H), 6.64 (1H), 7.12 (1H), 7.25 (1H), 7.67 (1H), 8.59 (1H) ppm.

¹H-NMR (CDCl₃) of C: δ = 1.01 (3H), 1.04 (3H), 1.20 (3H), 1.43 (3H), 1.68 (3H), 1.12-1.93 (6H), 2.02-2.64 (5H), 2.13 (3H), 3.22 (1H), 3.38 (1H), 3.69 (1H), 4.56 (1H), 5.11 (1H), 5.18 (1H), 6.28 (1H), 7.03 (1H), 7.21 (1H), 7.37 (1H), 7.48 (1H), 8.29 (1H) ppm.

¹H-NMR (CDCl₃) of D: δ = 1.01 (3H), 1.06 (3H), 1.18 (3H), 1.30 (3H), 1.46 (3H), 1.13-1.89 (8H), 2.14 (3H), 2.09-2.30 (2H), 2.52 (1H), 2.78 (1H), 3.17 (1H), 3.29 (1H), 3.71 (1H), 4.54 (1H), 5.37 (1H), 6.24 (1H), 6.96 (1H), 7.22 (1H), 7.37 (1H), 7.42 (1H), 8.28 (1H) ppm.

¹H-NMR (CDCl₃) of E: δ = 0.96 (3H), 1.06 (3H), 1.10 (3H), 1.29 (3H), 1.43 (3H), 1.22-1.77 (6H), 1.78-2.18 (3H), 2.11 (3H), 2.35-2.52 (2H), 2.96 (1H), 3.31 (1H), 3.43 (1H), 3.91 (1H), 4.49 (1H), 5.42 (1H), 5.49 (1H), 7.02 (1H), 7.19 (1H), 7.33 (1H), 7.45 (1H), 8.28 (1H) ppm.

Example 22

(4S,7R,8S,9S,13E,16S(E))-4,8-Dihydroxy-16-(1-methyl-2-(2-pyridyl)ethenyl)-1-oxa-5,5,7,9,13-pentamethyl-cyclohexadec-13-ene-2,6-dione

Example 22a

(3S,6R,7S,8S,12E,15S,16E)-3,7-Bis-[[dimethyl(1,1-dimethylethyl)silyl]oxy]-4,4,6,8,12,16-hexamethyl-15-hydroxy-17-(2-pyridyl)-5-oxo-heptadeca-12,16-dienoic acid

In analogy to Example 1i, 370 mg (444 μ mole) of compound A prepared according to Example 20h are reacted, and, after work-up and purification, 309 mg (430 μ mole, 97%) of the compound in the title are isolated as a colorless oil.

Example 22b

(4S,7R,8S,9S,13(E),16S(E))-4,8-Bis-[[dimethyl(1,1-dimethylethyl)silyl]oxy]-16-(1-methyl-2-(2-pyridyl)ethenyl)-1-oxa-5,5,7,9,13-pentamethyl-cyclohexadec-13-ene-2,6-dione

In analogy to Example 1aw, 309 g (430 μ mole) of the compound prepared according to Example 22a are reacted, and, after work-up and purification, 233 mg (333 μ mole, 77%) of the compound in the title are isolated as a colorless oil.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ = 0.02-0.17 (12H), 0.88 (18H), 0.93 (3H), 1.09 (3H), 1.12 (3H), 1.16-1.37 (2H), 1.19 (3H), 1.45-1.64 (3H), 1.59 (3H), 1.93 (1H), 2.08-2.21 (1H), 2.18 (3H), 2.50 (1H), 2.54-2.70 (3H), 3.07 (1H), 3.90 (1H), 4.51 (1H), 5.20 (1H), 5.30 (1H), 6.58 (1H), 7.10 (1H), 7.19 (1H), 7.63 (1H), 8.60 (1H) ppm.

Example 22

(4S,7R,8S,9S,13(E),16S(E))-4,8,-Dihydroxy-16-(1-methyl-2-(2-pyridyl)ethenyl)-1-oxa-5,5,7,9,13-pentamethyl-cyclohexadec-13-ene-2,6-dione

In analogy to Example 1, 228 mg (326 μ mole) of the compound prepared according to Example 22b are reacted, and, after work-up and purification, 131 mg (278 μ mole, 85%) of the compound in the title are isolated as a colorless oil.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ = 0.98 (3H), 1.07 (3H), 1.17 (3H), 1.31 (3H), 1.20-1.46 (3H), 1.52-1.83 (2H), 1.61 (3H), 1.98 (1H), 2.08 (3H), 2.17 (1H), 2.39 (1H), 2.41-2.66 (3H), 3.18-3.39 (2H), 3.66 (1H), 3.87 (1H), 4.38 (1H), 5.14 (1H), 5.42 (1H), 6.60 (1H), 7.13 (1H), 7.32 (1H), 7.69 (1H), 8.56 (1H) ppm.

Example 23

(1R,3S(E),7S,10R,11S,12S,16R)-7,11-Dihydroxy-3-(1-methyl-2-(2-pyridyl)ethenyl)-8,8,10,12,16-pentamethyl-4,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecane-5,9-dione (A) and (1S,3S(E),7S,10R,11S,12S,16S)-7,11-dihydroxy-3-(1-methyl-2-(2-pyridyl)ethenyl)-8,8,10,12,16-pentamethyl-4,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecane-5,9-dione (B)
(1R,3S(E),7S,10R,11S,12S,16R)-7,11-dihydroxy-3-(1-methyl-2-(2-N-oxidopyridyl)ethenyl)-8,8,10,12,16-pentamethyl-4,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecane-5,9-dione (C) and (1S,3S(E),7S,10R,11S,12S,16S)-7,11-dihydroxy-3-(1-methyl-2-(2-N-oxidopyridyl)ethenyl)-8,8,10,12,16-pentamethyl-4,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecane-5,9-dione (D)

In analogy to Example 14, 50 mg (106 μ mole) of the compound prepared according to Example 20 are reacted, and, after work-up and purification, 5.3 mg (11 μ mole, 10%) of compound A (or B) in the title, 4.4 mg (9 μ mole, 9%) of compound B (or A) in the title, 9.6 mg (10 μ mole, 9%) of compound C (or D) in the title and 11.1 mg (11 μ mole, 11%) of compound D (or C) in the title are isolated.

¹H-NMR (CDCl₃) of A or B: δ = 0.94 (3H), 1.04 (3H), 1.13 (3H), 1.28 (3H), 1.39 (3H), 2.11 (3H), 1.01-2.15 (9H), 2.44 (1H), 2.58 (1H), 2.74 (1H), 2.91 (1H), 3.31 (1H), 3.73 (1H), 4.21 (1H), 4.30 (1H), 5.53 (1H), 6.53 (1H), 7.13 (1H), 7.30 (1H), 7.67 (1H), 8.57 (1H) ppm.

¹H-NMR (CDCl₃) of B or A: δ = 0.93 (3H), 1.09 (3H), 1.14 (3H), 1.28 (3H), 1.37 (3H), 1.22-2.16 (9H), 2.09 (3H), 2.46 (1H), 2.57 (1H), 2.96 (1H), 3.08 (1H), 3.26 (1H), 3.72 (1H), 3.89 (1H), 4.37 (1H), 5.47 (1H), 6.62 (1H), 7.13 (1H), 7.28 (1H), 7.68 (1H), 8.57 (1H) ppm.

¹H-NMR (CDCl₃) of C or D: δ = 0.93 (3H), 1.06 (3H), 1.19 (3H), 1.21 (3H), 1.44 (3H), 1.15-2.01 (8H), 2.10 (3H), 2.12-2.26 (2H), 2.49 (1H), 2.89 (1H), 3.26 (1H), 3.48 (1H), 3.67 (1H), 4.63 (1H), 5.45 (1H), 5.76 (1H), 7.09 (1H), 7.21 (1H), 7.36 (1H), 7.45 (1H), 8.29 (1H) ppm.

¹H-NMR (CDCl₃) of D or C: δ = 0.96 (3H), 1.06 (3H), 1.15 (3H), 1.24 (3H), 1.43 (3H), 1.02-2.19 (9H), 2.08 (3H), 2.23 (1H), 2.56 (1H), 2.96 (1H), 3.29 (1H), 3.68 (2H), 4.53 (1H), 5.60-5.72 (2H), 7.10 (1H), 7.21 (1H), 7.37 (1H), 7.52 (1H), 8.29 (1H) ppm.

Example 24

(4S,7R,8S,9S,13(Z),16S(E))-4,8-Dihydroxy-7-ethyl-16-(1-methyl-2-(2-pyridyl)ethenyl)-1-oxa-5,5,9,13-tetramethyl-cyclohexadec-13-ene-2,6-dione

Example 24h, Variant I

(3S,6R,7S,8S,12E/Z,15S,16E)-6-Ethyl-1,3,7,15-tetrakis-[[dimethyl(1,1-dimethylethyl)silyl]oxy]-4,4,8,12,16-pentamethyl-17-(2-pyridyl)-heptadeca-12,16-dien-5-one

Example 24a/I

(2S)-2-Methyl-1-(tetrahydropyran-2-yloxy)-heptan-6-one

In analogy to Example 1m, 9.0 g (39.1 mmole) of the compound prepared according to Example 1v are reacted, and, after work-up and purification, 8.05 g (35.3 mmole, 90%) of the compound in the title are isolated as a colorless oil.

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 0.93 (3H), 1.12 (1H), 1.32-1.89 (10H), 2.14 (3H), 2.42 (2H), 3.19 (1H), 3.45-3.63 (2H), 3.84 (1H), 4.56 (1H) ppm.

Example 24b/I

(2S,6E/Z,9S,10E)-9-[[[(1,1-Dimethylethyl)diphenylsilyl]oxy]-11-(2-pyridyl)-1-(tetrahydropyran-2-yloxy)-2,6,10-trimethyl-undeca-6,10-diene

In analogy to Example 7ao or 20b, 1.89 g (8.28 mmole) of the compound prepared according to Example 24a/I are reacted with 10.0 g (12.4 mmole) of the compound prepared according to Example 20a using n-butyllithium as base, and, after work-up and purification, 1.98 g (3.2 mmole, 38%) of the compound in the title are isolated as a colorless oil.

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 0.81-0.92 (3H), 1.08 (9H), 1.18-1.92 (16H), 2.02 (3H), 2.19-2.42 (2H), 3.02-3.62 (3H), 3.83 (1H), 4.20 (1H), 4.55 (1H), 5.00 (1H), 6.24 (1H), 6.98-7.10 (2H), 7.22-7.46 (6H), 7.57 (1H), 7.62-7.75 (4H), 8.58 (1H) ppm.

Example 24c/I

(2S,6E/Z,9S,10E)-11-(2-Pyridyl)-1-(tetrahydropyran-2-yloxy)-2,6,10-trimethyl-undeca-6,10-dien-9-ol

In analogy to Example 1i, 1.98 g (3.2 mmole) of the compound prepared according to Example 24b/I are reacted, and, after work-up and purification, 1.16 g (3.0 mmole, 94%) of the compound in the title are isolated as a colorless oil.

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 0.87-1.00 (3H), 1.12 (1H), 1.32-1.95 (11H), 1.67 + 1.73 (3H), 1.98-2.18 (2H), 2.10 (3H), 2.40 (2H), 3.08-3.28 (1H), 3.42-3.65 (2H), 3.84 (1H), 4.19 (1H), 4.55 (1H), 5.19 (1H), 6.59 (1H), 7.10 (1H), 7.24 (1H), 7.63 (1H), 8.60 (1H) ppm.

Example 24d/I

(2S,6E/Z,9S,10E)-9-[[Dimethyl(1,1-dimethylethyl)silyl]oxy]-11-(2-pyridyl)-1-(tetrahydropyran-2-yloxy)-2,6,10-trimethyl-undeca-6,10-diene

In analogy to Example 1n, 1.15 g (2.97 mmole) of the compound prepared according to Example 24c/I are reacted, and, after work-up and purification, 1.43 g (2.85 mmole, 96%) of the compound in the title are isolated as a colorless oil.

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 0.03 (3H), 0.08 (3H), 0.81-0.98 (12H), 1.11 (1H), 1.28-2.10 (12H), 1.60 + 1.69 (3H), 2.06 (3H), 2.28 (2H), 3.07-3.27 (1H), 3.42-3.63 (2H), 3.85 (1H), 4.12 (1H), 4.56 (1H), 5.18 (1H), 6.48 (1H), 7.08 (1H), 7.22 (1H), 7.62 (1H), 8.60 (1H) ppm.

Example 24e/I

(2S,6E/Z,9S,10E)-9-[[Dimethyl(1,1-dimethylethyl)silyl]oxy]-11-(2-pyridyl)-2,6,10-trimethyl-undeca-6,10-dien-1-ol

In analogy to Example 1f, 1.43 g (2.85 mmole) of the compound prepared according to Example 24d/I is reacted at 23°C using p-toluenesulfonic acid monohydrate, and, after work-up and purification, 1.11 g (2.66 mmole, 93%) of the compound in the title are isolated as a colorless oil.

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 0.03 (3H), 0.08 (3H), 0.82-0.96 (12H), 0.97-1.71 (6H), 1.59 + 1.69 (3H), 1.90-2.14 (2H), 2.04 (3H), 2.30 (2H), 3.35-3.56 (2H), 4.13 (1H), 5.13 + 5.21 (1H), 6.48 (1H), 7.10 (1H), 7.25 (1H), 7.63 (1H), 8.58 (1H) ppm.

Example 24f/I

(2S,6E/Z,9S,10E)-9-[[Dimethyl(1,1-dimethylethyl)silyl]oxy]-11-(2-pyridyl)-2,6,10-trimethyl-undeca-6,10-dienal

In analogy to Example 1k, 1.01 g (2.42 mmole) of the compound prepared according to Example 24e/I are reacted, and, after work-up and purification, 921 mg (2.22 mmole, 92%) of the compound in the title are isolated as a colorless oil.

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 0.03 (3H), 0.08 (3H), 0.92 (9H), 1.05 + 1.09 (3H), 1.22-1.75 (4H), 1.60 + 1.68 (3H), 1.95-2.11 (2H), 2.07 (3H), 2.23-2.38 (3H), 4.12 (1H), 5.19 (1H), 6.48 (1H), 7.08 (1H), 7.22 (1H), 7.63 (1H), 8.60 (1H), 9.57 + 9.61 (1H) ppm.

Example 24g/I

(3S,6R,7S,8S,12E/Z,15S,16E)-6-Ethyl-7-hydroxy-1,3,15-tris-[[dimethyl(1,1-dimethylethyl)silyl]oxy]-4,4,8,12,16-pentamethyl-17-(2-pyridyl)-heptadeca-12,16-dien-5-one(A) and (3S,6S,7R,8S,12E/Z,15S,16E)-6-ethyl-7-hydroxy-1,3,15-tris-[[dimethyl(1,1-dimethylethyl)silyl]oxy]-4,4,8,12,16-pentamethyl-17-(2-pyridyl)-heptadeca-12,16-dien-5-one(B)

In analogy to Example 1ak, 1.0 g (2.41 mmole) of the compound prepared according to Example 24f/I is reacted with 1.16 g (2.78 mmole) of the compound prepared according to Example 1m, and, after work-up and purification, 9.72 mg (1.17 mmole, 48%) of compound A in the title, as well as 178 mg (0.21 mmole, 9%) of compound B in the title are isolated, each as a colorless oil.

¹H-NMR (CDCl₃ of A: δ = 0.00-0.14 (18H), 0.80-0.95 (33H), 1.00-1.81 (9H), 1.11 (3H), 1.17 (3H), 1.60 + 1.68 (3H), 1.90-2.11 (2H), 2.04 (3H), 2.29 (2H), 3.03 (1H), 3.18 (1H), 3.32 (1H), 3.54-3.77 (2H), 3.99 (1H), 4.12 (1H), 5.18 (1H), 6.48 (1H), 7.09 (1H), 7.23 (1H), 7.62 (1H), 8.69 (1H) ppm.

¹H-NMR (CDCl₃) of B: δ = -0.02-0.14 (18H), 0.83-1.01 (33H), 1.02-1.80 (9H), 1.10 (3H), 1.16 (3H), 1.62 + 1.70 (3H), 1.92-2.10 (2H), 2.06 (3H), 2.30 (2H), 3.02 (1H), 3.15 (1H), 3.42 (1H), 3.53-3.74 (2H), 4.02 (1H), 4.12 (1H), 5.19 (1H), 6.49 (1H), 7.09 (1H), 7.23 (1H), 7.63 (1H), 8.60 (1H) ppm.

Example 24h/I

(3S,6R,7S,8S,12E/Z,15S,16E)-6-Ethyl-1,3,7,15-tetrakis-[[dimethyl(1,1-dimethylethyl)silyl]oxy]-4,4,8,12,16-pentamethyl-17-(2-pyridyl)-heptadeca-12,16-dien-5-one

In analogy to Example 1aq, 972 mg (1.17 mmole) of compound A prepared according to Example 24g/I are reacted, and, after work-up and purification, 1.02 g (1.08 mmole, 92%) of the compound in the title are isolated as a colorless oil.

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 0.00-0.12 (24H), 0.78-0.97 (42H), 1.00-1.80 (9H), 1.03 (3H), 0.21 (3H), 1.60 + 1.68 (3H), 1.90-2.10 (2H), 2.05 (3H), 2.28 (2H), 3.02 (1H), 3.52-3.73 (2H), 3.82 (1H), 3.91 (1H), 4.11 (1H), 5.19 (1H), 6.49 (1H), 7.08 (1H), 7.22 (1H), 7.61 (1H), 8.60 (1H) ppm.

Example 24h, Variant II

(3S,6R,7S,8S,12E/Z,15S,16E)-6-Ethyl-1,3,7,15-tetrakis-[[dimethyl(1,1-dimethylethyl)silyl]oxy]-4,4,8,12,16-pentamethyl-17-(2-pyridyl)-heptadeca-12,16-dien-5-one

Example 24a/II

(4S(4R,5S,6S,10E/Z,13S,14E))-4-(13-[[1,1-Dimethylethyl)diphenylsilyl]oxy]-4-ethyl-15-(2-pyridyl)-3-oxo-5-(tetrahydropyran-2-yloxy)-2,6,10,14-tetramethyl-pentadeca-10,14-dien-2-yl)-2,2-dimethyl-[1,3]dioxane

In analogy to Example 1a and 20b, respectively, [724 mg (1.59 mmole) of the compound prepared according to Example 1a are reacted with 1.93 g (2.40 mmole) of the compound prepared according to Example 20a, using n-butyllithium as base, and, after work-up and purification, 478 mg (0.56 mmole, 35%) of the compound in the title are isolated as a colorless oil.

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 0.72-1.96 (48H), 2.01 (3H), 2.16-2.41 (2H), 3.03 + 3.13 (1H), 3.41 (1H), 3.59-4.04 (3H), 4.12-4.32 (2H), 4.43 + 4.52 (1H), 5.01 (1H), 6.23 (1H), 6.97-7.10 (2H), 7.21-7.46 (6H), 7.58 (1H), 7.62-7.74 (4H), 8.57 (1H) ppm.

Example 24b/II

(4S(4R,5S,6S,10E/Z,13S,14E))-4-(4-Ethyl-13-hydroxy-15-(2-pyridyl)-3-oxo-5-(tetrahydropyran-2-yloxy)-2,6,10,14-tetramethyl-pentadeca-10,14-dien-2-yl)-2,2-dimethyl-[1,3]-dioxane

In analogy to Example 1i, 660 mg (0.77 mmole) of the compound prepared according to Example 24a/II are reacted, and, after work-up and purification, 475 mg (0.77 mmole, 100%) of the compound in the title are isolated as a colorless oil.

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 0.72-2.12 (39H), 2.09 (3H), 2.39 (2H), 3.07 + 3.17 (1H), 3.42 (1H), 3.62-4.32 (6H), 4.43 + 4.54 (1H), 5.20 (1H), 6.61 (1H), 7.10 (1H), 7.25 (1H), 7.63 (1H), 8.60 (1H) ppm.

Example 24c/II

(3S,6R,7S,8S,12E/Z,15S,16E)-6-Ethyl-1,3,7,15-tetrahydroxy-4,4,8,12,16-pentamethyl-17-(2-pyridyl)-heptadeca-12,16-dien-5-one

In analogy to Example 1f, 472 mg (0.77 mmole) of the compound prepared according to Example 24b/II is reacted at 23°C using p-toluenesulfonic acid monohydrate, and, after

work-up and purification, 348 mg (0.71 mmole, 92%) of the compound in the title are isolated as a colorless oil.

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 0.75-0.92 (6H), 1.07 (3H), 1.11-2.47 (13H), 1.26 (3H), 1.63 (3H), 1.72 (3H), 2.04 + 2.05 (3H), 2.96 (1H), 3.18 (1H), 3.41 + 3.48 (1H), 3.86 (2H), 4.04-4.23 (2H), 5.18 + 5.23 (1H), 6.57 (1H), 7.12 (1H), 7.29 (1H), 7.67 (1H), 8.59 (1H) ppm.

Example 24h/II

(3S,6R,7S,8S,12E/Z,15S,16E)-6-Ethyl-1,3,7,15-tetrakis-[[dimethyl(1,1-dimethylethyl)silyl]oxy]-4,4,8,12,16-pentamethyl-17-(2-pyridyl)-heptadeca-12,16-dien-5-one

In analogy to Example 1aq, 343 mg (0.70 mmole) of the compound prepared according to Example 24c/II are reacted, and, after work-up and purification, 497 mg (0.52 mmole, 75%) of the compound in the title are isolated as a colorless oil.

¹H-NMR (CDCl₃): superimposable with that described under example 24h/I

Example 24i

(3S,6R,7S,8S,12E/Z,15S,16E)-6-Ethyl-3,7,15-tris-[[dimethyl(1,1-dimethylethyl)silyl]oxy]-4,4,8,12,16-pentamethyl-1-hydroxy-17-(2-pyridyl)-heptadeca-12,16-dien-5-one

In analogy to Example 1ar, 1.71 g (1.81 mmole) of the compound prepared according to Example 24h/I or Example 24h/II are reacted, and, after work-up and purification, 1.38 g (1.66 mmole, 97%) of the compound in the title are isolated as a colorless oil.

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 0.00-0.15 (18H), 0.80-0.98 (33H), 1.02-2.10 (11H), 1.09 (3H), 1.21 (3H), 1.59 + 1.68 (3H), 2.05 (3H), 2.29 (2H), 3.01 (1H), 3.69 (2H), 3.84 (1H), 4.02-4.19 (3H), 5.18 (1H), 6.48 (1H), 7.09 (1H), 7.22 (1H), 7.62 (1H), 8.59 (1H) ppm.

Example 24k

(3S,6R,7S,8S,12E/Z,15S,16E)-6-Ethyl-3,7,15-tris-[[dimethyl(1,1-dimethylethyl)silyl]oxy]-4,4,8,12,16-pentamethyl-17-(2-pyridyl)-5-oxo-heptadeca-12,16-dienal

In analogy to Example 1k, 1.38 g (1.66 mmole) of the compound prepared according to Example 24i are reacted, and, after work-up and purification, 1.34 g (1.61 mmole, 97%) of the compound in the title are isolated as a colorless oil.

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 0.01-0.13 (18H), 0.78-0.97 (35H), 1.09 (3H), 1.13-1.79 (5H), 1.21 (3H), 1.60 + 1.68 (3H), 1.91-2.10 (2H), 2.05 (3H), 2.28 (2H), 2.40 (1H), 2.57 (1H), 3.02

(1H), 3.82 (1H), 4.12 (1H), 4.48 (1H), 5.18 (1H), 6.48 (1H), 7.08 (1H), 7.22 (1H), 7.62 (1H), 8.60 (1H), 9.79 (1H) ppm.

Example 24l

(3S,6R,7S,8S,12E,15S,16E)-6-Ethyl-3,7,15-tris-[[dimethyl(1,1-dimethylethyl)silyl]oxy]-4,4,8,12,16-pentamethyl-17-(2-pyridyl)-5-oxo-heptadeca-12,16-dienoic acid (A) and (3S,6R,7S,8S,12Z,15S,16E)-6-ethyl-3,7,15-tris-[[dimethyl(1,1-dimethylethyl)silyl]oxy]-4,4,8,12,16-pentamethyl-17-(2-pyridyl)-5-oxo-heptadeca-12,16-dienoic acid (B)

In analogy to Example 1at, 1.34 g (1.61 mmole) of the compound prepared according to Example 24k are reacted, and, after work-up and purification, 433 mg (0.51 mmole, 32%) of compound A in the title, as well as 662 mg (0.78 mmole, 49%) of compound B in the title are isolated, each as a colorless oil.

¹H-NMR (CDCl₃) of A: δ = 0.00-0.16 (18H), 0.78-0.93 (35H), 0.98-1.71 (6H), 1.12 (3H), 1.21 (3H), 1.56 (3H), 1.80-2.07 (2H), 1.93 (3H), 2.23-2.41 (3H), 2.67 (1H), 3.05 (1H), 3.86 (1H), 4.12 (1H), 4.33 (1H), 5.11 (1H), 6.48 (1H), 7.24 (1H), 7.33 (1H), 7.69 (1H), 8.61 (1H) ppm.

¹H-NMR (CDCl₃) of B: δ = -0.01-0.17 (18H), 0.81-0.96 (35H), 1.00-1.78 (6H), 1.15 (3H), 1.21 (3H), 1.70 (3H), 1.89 (1H), 1.96 (3H), 2.11-2.42 (4H), 2.59 (1H), 3.00 (1H), 3.82 (1H), 4.17 (1H), 4.41 (1H), 5.24 (1H), 6.63 (1H), 7.19 (1H), 7.33 (1H), 7.71 (1H), 8.64 (1H) ppm.

Example 24m

(3S,6R,7S,8S,12Z,15S,16E)-3,7-Bis-[[dimethyl(1,1-dimethylethyl)silyl]oxy]-6-ethyl-4,4,8,12,16-pentamethyl-15-hydroxy-17-(2-pyridyl)-5-oxo-heptadeca-12,16-dienoic acid

In analogy to Example 1i, 662 mg (0.78 mmole) of the compound B prepared according to Example 24l are reacted at 23°C, and, after work-up, 680 mg of the compound in the title are isolated as crude product, which is reacted further without purification.

Example 24n

(4S,7R,8S,9S,13(Z),16S(E))-4,8-Bis-[[dimethyl(1,1-dimethylethyl)silyl]oxy]-16-(1-methyl-2-(2-pyridyl)ethenyl)-7-ethyl-1-oxa-5,5,9,13-tetramethyl-cyclohexadec-13-ene-2,6-dione

In analogy to Example 1aw, 680 mg (maximum 0.78 mmole) of the compound prepared according to Example 24m are reacted, and, after work-up and purification, 287 mg (402 μ mole, 52%) of the compound in the title are isolated as a colorless oil.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ = -0.11 (3H), 0.03-0.15 (9H), 0.72 (3H), 0.80-1.78 (23H), 0.83 (3H), 0.92 (3H), 0.98 (3H), 1.11 (3H), 1.18 (3H), 1.68 (3H), 1.85 (1H), 2.09 (1H), 2.12 (3H), 2.46 (1H), 2.55-2.82 (3H), 3.05 (1H), 4.01 (1H), 4.03 (1H), 4.99 (1H), 5.16 (1H), 6.54 (1H), 7.08 (1H), 7.23 (1H), 7.61 (1H), 8.58 (1H) ppm.

Example 24

(4S,7R,8S,9S,13(Z),16S(E))-4,8-Dihydroxy-7-ethyl-16-(1-methyl-2-(2-pyridyl)ethenyl)-1-oxa-5,5,9,13-tetramethyl-cyclohexadec-13-ene-2,6-dione

In analogy to Example 1, 282 mg (395 μ mole) of the compound prepared according to Example 24n are reacted, and, after work-up and purification, 115 mg (237 μ mole, 60%) of the compound in the title are isolated as a colorless oil.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ = 0.89 (3H), 1.04 (3H), 1.09 (3H), 1.22-2.11 (8H), 1.36 (3H), 1.70 (3H), 2.07 (3H), 2.20-2.39 (3H), 2.49 (1H), 2.65 (1H), 2.69 (1H), 3.23 (1H), 3.70 (1H), 4.35 (1H), 4.59 (1H), 5.12 (1H), 5.19 (1H), 6.61 (1H), 7.13 (1H), 7.29 (1H), 7.69 (1H), 8.53 (1H) ppm.

Example 25

(1S,3S(E),7S,10R,11S,12S,16R)-7,11-Dihydroxy-10-ethyl-3-(1-methyl-2-(2-pyridyl)ethenyl)-8,8,12,16-tetramethyl-4,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecane-5,9-dione (A) and
(1R,3S(E),7S,10R,11S,12S,16S)-7,11-dihydroxy-10-ethyl-3-(1-methyl-2-(2-pyridyl)ethenyl)-8,8,12,16-tetramethyl-4,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecane-5,9-dione (B) and
(4S,7R,8S,9S,13(Z),16S(E))-4,8-dihydroxy-9-ethyl-16-(1-methyl-2-(2-N-oxypyridyl)ethenyl)-1-oxa-5,5,7,13-tetramethyl-cyclohexadec-13-ene-2,6-dione (C) and
(1S,3S(E),7S,10R,11S,12S,16R)-7,11-dihydroxy-10-ethyl-3-(1-methyl-2-(2-N-oxypyridyl)ethenyl)-8,8,12,16-tetramethyl-4,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecane-5,9-dione (D) and
(1R,3S(E),7S,10R,11S,12S,16S)-7,11-dihydroxy-10-ethyl-3-(1-methyl-2-(2-N-oxypyridyl)ethenyl)-8,8,12,16-tetramethyl-4,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecane-5,9-dione (E)

In analogy to Example 14, 50 mg (103 μ mole) of the compound prepared according to Example 24 are reacted, and, after work-up and purification, 15.3 mg (30 μ mole, 30%) of the compound A in the title, 2 mg (4 μ mole, 4%) of compound B in the title, 2 mg (4

μmole, 4%) of compound C in the title, 21 mg (42 μmole, 41%) of compound D in the title and 3.3 mg (7 μmole, 6%) of compound E in the title are isolated, each as a colorless solid.

¹H-NMR (CDCl₃) of A: δ = 0.87 (3H), 0.99 (3H), 1.06 (3H), 1.21-2.03 (10H), 1.30 (3H), 1.39 (3H), 2.03 (3H), 2.15 (1H), 2.37 (1H), 2.56 (1H), 2.81 (1H), 2.83 (1H), 3.32 (1H), 3.66 (1H), 4.36 (1H), 5.24 (1H), 5.45 (1H), 6.61 (1H), 7.16 (1H), 7.29 (1H), 7.70 (1H), 8.53 (1H) ppm.

¹H-NMR (CDCl₃) of B: δ = 0.85 (3H), 0.95 (3H), 1.04 (3H), 1.20-1.93 (10H), 1.30 (3H), 1.38 (3H), 2.08 (1H), 2.11 (3H), 2.42-2.61 (2H), 2.95 (1H), 2.98 (1H), 3.22 (1H), 3.63 (1H), 3.93 (1H), 4.33 (1H), 5.59 (1H), 6.66 (1H), 7.13 (1H), 7.28 (1H), 7.67 (1H), 8.58 (1H) ppm.

¹H-NMR (CDCl₃) of C: δ = 0.80-1.92 (8H), 0.92 (3H), 1.03 (3H), 1.08 (3H), 1.44 (3H), 1.70 (3H), 2.08-2.64 (5H), 2.12 (3H), 2.82 (1H), 3.29 (1H), 3.67 (1H), 4.53 (1H), 5.09 (1H), 5.17 (1H), 6.19 (1H), 6.99 (1H), 7.19 (1H), 7.35 (1H), 7.44 (1H), 8.29 (1H) ppm.

¹H-NMR (CDCl₃) of D: δ = 0.87 (3H), 1.00 (3H), 1.04 (3H), 1.09-2.03 (10H), 1.29 (3H), 1.42 (3H), 2.10 (3H), 2.18-2.32 (2H), 2.53 (1H), 2.67-2.82 (2H), 3.31 (1H), 3.62 (1H), 4.52 (1H), 5.41 (1H), 6.16 (1H), 6.93 (1H), 7.21 (1H), 7.37 (1H), 7.42 (1H), 8.28 (1H) ppm.

¹H-NMR (CDCl₃) of E: δ = 0.83 (3H), 0.94 (3H), 1.08 (3H), 1.20-2.08 (11H), 1.29 (3H), 1.45 (3H), 2.12 (3H), 2.39-2.56 (2H), 2.87 (1H), 3.24 (1H), 3.29 (1H), 3.87 (1H), 4.52 (1H), 5.41 (1H), 5.56 (1H), 7.03 (1H), 7.19 (1H), 7.34 (1H), 7.46 (1H), 8.29 (1H) ppm.

Example 26

(4S,7R,8S,9S,13(E),16S(E))-4,8-Dihydroxy-7-ethyl-16-(1-methyl-2-(2-pyridyl)ethenyl)-1-oxa-5,5,7,13-tetramethyl-cyclohexadec-13-ene-2,6-dione

Example 26a

(3S,6R,7S,8S,12E,15S,16E)-3,7-Bis-[[dimethyl(1,1-dimethylethyl)silyl]oxy]-6-ethyl-4,4,8,12,16-pentamethyl-15-hydroxy-17-(2-pyridyl)-5-oxo-heptadeca-12,16-dienoic acid

In analogy to Example 1i, 433 mg (0.51 mmole) of compound A prepared according to Example 24I is reacted, and, after work-up, 477 mg of the compound in the title are isolated as crude product, which is reacted further without purification.

Example 26b

(4S,7R,8S,9S,13(E),16S(E))-4,8-Bis-[[dimethyl(1,1-dimethylethyl)silyl]oxy]-7-ethyl-16-(1-methyl-2-(2-pyridyl)ethenyl)-1-oxa-5,5,9,13-tetramethyl-cyclohexadec-13-ene-2,6-dione

In analogy to Example 1a, 447 mg (511 μ mole) of the compound prepared according to Example 26a are reacted, and, after work-up and purification, 264 mg (370 μ mole, 72%) of the compound in the title are isolated as a colorless oil.

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 0.06-0.15 (12H), 0.85 (3H), 0.89 (9H), 0.91 (9H), 0.94 (3H), 1.08-1.92 (11H), 1.12 (3H), 1.21 (3H), 2.10-2.23 (1H), 2.16 (3H), 2.40 (1H), 2.46-2.68 (3H), 2.98 (1H), 3.95 (1H), 4.41 (1H), 5.23 (1H), 5.30 (1H), 6.57 (1H), 7.10 (1H), 7.21 (1H), 7.63 (1H), 8.60 (1H) ppm.

Example 26

(4S,7R,8S,9S,13(E),16S(E))-4,8-Dihydroxy-7-ethyl-16-(1-methyl-2-(2-pyridyl)ethenyl)-1-oxa-5,5,9,13-tetramethyl-cyclohexadec-13-ene-2,6-dione

In analogy to Example 1, 260 mg (364 μ mole) of the compound prepared according to Example 26b are reacted, and, after work-up and purification, 121 mg (249 μ mole, 68%) of the compound in the title are isolated as a colorless oil.

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 0.83 (3H), 0.90 (1H), 0.98 (3H), 1.01 (3H), 1.31 (3H), 1.37-2.00 (7H), 1.61 (3H), 2.08 (3H), 2.18 (1H), 2.37-2.52 (3H), 2.60 (1H), 3.35 (1H), 3.70 (1H), 3.83-4.32 (2H), 4.45 (1H), 5.08 (1H), 5.39 (1H), 6.58 (1H), 7.13 (1H), 7.35 (1H), 7.68 (1H), 8.53 (1H) ppm.

Example 27

(1R,3S(E),7S,10R,11S,12S,16R)-7,11-Dihydroxy-10-ethyl-3-(1-methyl-2-(2-pyridyl)ethenyl)-8,8,12,16-tetramethyl-4,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecane-5,9-dione (A) and

(1S,3S(E),7S,10R,11S,12S,16S)-7,11-dihydroxy-10-ethyl-3-(1-methyl-2-(2-pyridyl)ethenyl)-8,8,12,16-tetramethyl-4,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecane-5,9-dione (B)

(1R,3S(E),7S,10R,11S,12S,16R)-7,11-dihydroxy-10-ethyl-3-(1-methyl-2-(2-N-oxidopyridyl)ethenyl)-8,8,12,16-tetramethyl-4,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecane-5,9-dione (C) and

(1S,3S(E),7S,10R,11S,12S,16S)-7,11-dihydroxy-10-ethyl-3-(1-methyl-2-(2-N-oxidopyridyl)ethenyl)-8,8,12,16-pentamethyl-4,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecane-5,9-dione (D)

In analogy to Example 14, 59 mg (121 μ mole) of the compound prepared according to Example 26 are reacted, and, after work-up and purification, 5 mg (10 μ mole, 8%) of

compound A or B in the title, 2 mg (4 μ mole, 3%) of compound B or A in the title, 14 mg (27 μ mole, 22%) of compound C or D in the title and 6.9 mg (13 μ mole, 11%) of compound D or C in the title are isolated, each as a colorless solid.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) of A or B: δ = 0.83 (3H), 0.92 (3H), 1.02 (3H), 1.09-2.19 (12H), 1.27 (3H), 1.37 (3H), 2.11 (3H), 2.43-2.61 (2H), 2.88 (1H), 3.31 (1H), 3.78 (1H), 4.26 (1H), 4.33 (1H), 5.48 (1H), 6.64 (1H), 7.12 (1H), 7.30 (1H), 7.67 (1H), 8.57 (1H) ppm.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) of B or A: δ = 0.86 (3H), 0.93 (3H), 1.09 (3H), 1.19-2.19 (11H), 1.27 (3H), 1.38 (3H), 2.10 (3H), 2.50-2.63 (2H), 2.87 (1H), 2.98 (1H), 3.28 (1H), 3.71 (1H), 3.88 (1H), 4.31 (1H), 5.48 (1H), 6.62 (1H), 7.13 (1H), 7.28 (1H), 7.67 (1H), 8.58 (1H) ppm.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) of C or D: δ = 0.84 (3H), 0.91 (3H), 1.06 (3H), 1.11-2.08 (10H), 1.26 (3H), 1.38 (3H), 2.02 (3H), 2.19 (1H), 2.37 (1H), 2.53 (1H), 2.92 (1H), 3.34 (1H), 3.56-3.72 (2H), 4.53 (1H), 5.05 (1H), 5.60 (1H), 6.99 (1H), 7.21 (1H), 7.33 (1H), 7.45 (1H), 8.28 (1H) ppm.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) of D or C: δ = 0.84 (3H), 0.89 (3H), 1.07 (3H), 1.15-2.23 (11H), 1.22 (3H), 1.43 (3H), 2.09 (3H), 2.36 (1H), 2.53 (1H), 2.97 (1H), 3.02 (1H), 3.32 (1H), 3.58 (1H), 4.58 (1H), 5.44 (1H), 5.58 (1H), 7.06 (1H), 7.21 (1H), 7.36 (1H), 7.44 (1H), 8.29 (1H) ppm.

Example 28

(4S,7R,8S,9S,13(Z),16S(E))-4,8-Dihydroxy-16-(1-methyl-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-1-oxa-7,9,13-trimethyl-5,5-trimethylene-cyclohexadec-13-ene-2,6-dione

Example 28a

1,1-Cyclobutane dimethanol

To a solution of 20 g (99.9 mmole) of 1,1-cyclobutane dicarboxylic acid diethyl ester in 200 mL of absolute tetrahydrofuran, at 0°C, 170 mL of a 1.2 molar solution of diisobutyl-aluminum hydride are added dropwise. The mixture is stirred for one hour at 0°C and then 30 mL of water are added. The mixture is filtered through Celite. The filtrate is dried with sodium sulfate and evaporated in vacuum. The obtained crude product (9.9 g, 85.2 mmole, 85) is used in the next step without purification.

Example 28b**1-[[[Dimethyl(1,1-dimethylethyl)silyl]oxy]methyl]cyclobutanemethanol**

To a suspension of 3.4 g of sodium hydride (60% in oil) in 35 mL of absolute tetrahydrofuran, a solution of 9.9 g (85 mmole) of the compound prepared according to Example 28a in 100 mL of absolute tetrahydrofuran are added at 0°C. The mixture is stirred for 30 minutes and then a solution of 12.8 g of *tert.*-butyldimethylsilyl chloride in 50 mL of tetrahydrofuran is added. The mixture is stirred for one hour at 25°C and then the reaction mixture is poured into saturated aqueous sodium hydrogen carbonate solution. It is extracted with ethyl acetate. The organic phase is washed with saturated sodium chloride solution and dried over sodium sulfate. After removal of the solvent in vacuum, the obtained crude product is purified by column chromatography on silica gel with a mixture of hexane/ethyl acetate. Thus, 13.5 g (58.6 mmole, 69%) of the compound in the title are obtained.

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 0.04 (6H), 0.90 (9H), 1.70-2.00 (6H), 3.70 (4H) ppm.

Example 28c**1-[[[Dimethyl(1,1-dimethylethyl)silyl]oxy]methyl]cyclobutanecarbaldehyde**

Analogously to Example 1k, starting from 13.5 g (58.6 mmole) of the compound described under 28b, after purification, 7.7 g (33.7 mmole, 58%) of the compound in the title are obtained.

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 9.70 s (1H), 3.83 s (2H), 2.20-2.30 m (2H), 1.85-2.00 m (4H), 0.90 s (9H), 0.03 s (6H) ppm.

Example 28d

[1R-[1α(R*),2B]]-2-Phenylcyclohexyl-3-[1-[[[dimethyl(1,1-dimethylethyl)silyl]oxy]methyl]-cyclobutyl]-3-hydroxypropanoate (A) and

[1R-[1α(S*),2B]]-2-Phenylcyclohexyl-3-[1-[[[dimethyl(1,1-dimethylethyl)silyl]oxy]methyl]-cyclobutyl]-3-hydroxypropanoate (B)

Starting from 7.2 mL of diisopropylamine and butyllithium (32 mL of a 1.6 molar solution in hexane), lithium diisopropylamide is prepared in absolute tetrahydrofuran. Then, at -78°C, a solution of 11.2 g of (1R-*trans*)-2-phenylcyclohexyl acetate in 100 mL of absolute tetrahydrofuran is added and stirring is continued for 30 minutes at this temperature. Then a solution of 7.7 g (33.7 mmole) of the compound prepared according to Example 28c in 50 mL of

tetrahydrofuran is added. The reaction mixture is stirred for 1.5 hours at -78°C and then is poured into saturated aqueous ammonium chloride solution. It is extracted with ethyl acetate, the organic phase is washed with saturated sodium chloride solution, dried over sodium sulfate and evaporated in vacuum. After chromatography of the crude product on a silica gel column with a mixture of hexane/ethyl acetate, 6.34 g (14.2 mmole, 42%) of compound A in the title and 4.22 g (9.4 mmole, 28%) of compound B in the title are obtained.

¹H-NMR (CDCl₃) of A: δ = 0.04 (6H), 0.98 (9H), 2.69 (1H), 3.08 (1H), 3.60 (1H), 3.67 (1H), 3.78-3.84 (1H), 4.97 (1H), 7.15-7.30 (5H) ppm.

¹H-NMR (CDCl₃) of B: δ = 0.03 (6H), 0.90 (9H), 2.68 (1H), 2.80 (1H), 3.56 (2H), 3.68-3.72 (1H), 4.99 (1H), 7.18-7.30 m (5H) ppm.

Example 28e

(S)-1-[1-[[[Dimethyl(1,1-dimethylethyl)silyl]oxy]methyl]cyclobutyl]-1,3-propanediol

To a solution of 1 g (2.24 mmole) of compound A prepared according to Example 28d in 10 mL of absolute toluene, 4 mL of a 1.2 molar solution of diisobutylaluminum hydride in toluene are added dropwise at 0°C. The mixture is stirred for 1.5 hours at 0°C and then 5 mL of water are added, followed by filtration through Celite. The filtrate is dried over sodium sulfate and evaporated in vacuum. After chromatography of the crude product on a silica gel column with a mixture of hexane/ethyl acetate, 370 mg (1.35 mmole, 60%) of the compound in the title are obtained.

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 0.05 (6H), 0.90 (9H), 1.55-1.60 (2H), 1.80 (2H), 1.90 (3H), 2.10 (1H), 3.75 (1H), 3.85-3.95 (4H) ppm.

Example 28f

(S)-2,2-Dimethyl-4-[1-[[[dimethyl(1,1-dimethylethyl)silyl]oxy]methyl]cyclobutyl]-1,3-dioxane

Analogously to Example 1h, starting from 370 mg (1.35 mmole) of the compound described under 28e, after purification, 338 mg (1.07 mmole, 79%) of the compound in the title are obtained.

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 0.03 (6H), 0.88 (9H), 1.38 (3H), 1.42 (3H), 1.50-1.80 (4H), 2.00 (1H), 3.52 (1H), 3.62 (1H), 3.85-4.00 (3H) ppm.

Example 28g**(S)-1-(2,2-Dimethyl-1,3-dioxan-4-yl)cyclobutanemethanol**

1.27 g (4.04 mmole) of the compound prepared according to Example 28f are reacted analogously to 1i with 6 mL of a 1 molar solution of tetrabutylammonium chloride in tetrahydrofuran. After column chromatography, 794 mg (98%) of the compound in the title are obtained.

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 1.38 (3H), 1.46 (3H), 1.55-1.67 (2H), 1.75-2.05 (6H), 2.97 (1H), 3.62 (1H), 3.84-4.10 (4H) ppm.

Example 28h**(S)-1-(2,2-Dimethyl-1,3-dioxan-4-yl)cyclobutanecarbaldehyde**

In analogy to Example 1k, 794 mg (3.97 mmole), 28 g [sic] are reacted and 786 mg (100%) of the compound in the title are isolated as a crude product, which is used in the next step without purification.

Example 28i**(S)-1-(2,2-Dimethyl-1,3-dioxan-4-yl)-α-ethylcyclobutanemethanol**

In analogy to Example 1l, 786 mg (3.97 mmole) of the compound described under 28h are reacted with a 2 molar solution of ethylmagnesium chloride in tetrahydrofuran. After purification, 835 mg (95%) of the compound in the title are obtained.

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 1.05 (3H), 1.38 (3H), 1.49 (3H), 1.60-2.10 (8H), 2.60 (1H), 2.83 (1H), 3.50 (1H), 3.85-4.15 (3H) ppm.

Example 28k**(S)-1-[1-(2,2-Dimethyl-1,3-dioxan-4-yl)cyclobutyl]propan-1-one**

In analogy to Example 1m, starting from 835 mg (3.67 mmole) of the compound described under 28i, 689 mg (83%) of the compound in the title are obtained after purification.

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 1.03 (3H), 1.35 (1H), 1.36 (3H), 1.45 (3H), 1.55 (1H), 1.65-1.90 (2H), 2.02 (1H), 2.14-2.30 (2H), 2.33 (1H), 2.45-2.60 (2H), 3.80-4.00 (2H), 4.10 (1H) ppm.

Example 28l**(S)-1-[1-(1,3-Dihydroxypropyl)cyclobutyl]propan-1-one**

680 mg (3 mmole) of the compound described under 28k are dissolved in 30 mL of tetrahydrofuran. Then 1 mL of water and 30 mg of p-toluenesulfonic acid are added, followed by stirring for 30 minutes at 50°C. After work-up and purification, 471 mg (84%) of the compound in the title are obtained.

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 1.05 (3H), 1.10 (1H), 1.53 (1H), 1.65 (1H), 1.80-2.00 (3H), 2.15 (1H), 2.40-2.70 (3H), 3.35 (1H), 3.55 (1H), 3.88 (1H), 4.10 (1H) ppm.

Example 28m**(S)-1-(1,3-Bis[[dimethyl(1,1-dimethylethyl)silyl]oxy]cyclobutyl)propan-1-one**

Analogously to Example 1aq, from 470 mg (2.54 mmole) of the compound described under 28l, after purification, 709 mg (68%) of the compound in the title are obtained.

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 0.02 (6H), 0.15 (3H), 0.17 (3H), 0.90 (9H), 0.94 (9H), 1.05 (3H), 1.30-1.53 (2H), 1.70-1.85 (2H), 1.98 (1H), 2.23 (3H), 2.45-2.53 (2H), 3.54 (2H), 4.11 (1H) ppm.

Example 28n**(2S,6E/Z,9S,10E)-9-[[[(1,1-Dimethylethyl)diphenylsilyl]oxy]-11-(2-methylthiazol-4-yl)-1-(tetrahydropyran-2-yloxy)-2,6,10-trimethyl-undeca-6,10-diene**

Analogously to Example 24b/I, from 2.24 g (9.84 mmole) of the compound described under 24a/I and 12.2 g (14.81 mmole) of the compound described under 1ai, using butyllithium as base, 3.01 g (47%) of the compound in the title are obtained after purification.

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 0.86 (3H), 1.04 (9H), 1.55 + 1.60 (3H), 1.30 (2H), 1.99 (3H), 2.25 (2H), 2.70 (3H), 1.10-3.20 (1H), 3.45-3.60 (2H), 3.86 (1H), 4.14 (1H), 4.54 (1H), 4.97 (1H), 6.22 (1H), 6.78 (1H), 7.30-7.50 (6H), 7.60-7.70 (4H) ppm.

Example 28o**(2S,6E/Z,9S,10E)-11-(2-Methylthiazolyl-4-yl)-1-(tetrahydropyran-2-yloxy)-2,6,10-trimethyl-undeca-6,10-dien-9-ol**

Analogously to Example 1i, from 7.65 g (11.84 mmole) of the compound described under 28n, 4.53 g (94%) of the compound in the title are obtained after purification.

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 0.91 (3H), 1.10 (1H), 1.65 + 1.71 (3H), 2.04 (3H), 2.39 (2H), 2.70 (3H), 3.12 + 3.21 (1H), 3.50 + 3.58 (2H), 3.85 (1H), 4.14 (1H), 4.55 (1H), 5.15 (1H), 6.56 (1H), 6.93 (1H) ppm.

Example 28p

(2S,6E/Z,9S,10E)-9-[[Dimethyl(1,1-dimethylethyl)silyl]oxy]-11-(2-methylthiazol-4-yl)-1-(tetrahydropyran-2-yloxy)-2,6,10-trimethyl-undeca-6,10-diene

Analogously to Example 1ad, from 4.53 g of the compound described under 28o, 5.68 g (98%) of the compound in the title are obtained after purification.

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 0.00 (3H), 0.03 (3H), 0.90 (12H), 1.56 + 1.64 (3H), 1.99 (3H), 2.21 (2H), 3.10 + 3.20 (1H), 3.45 - 3.60 (2H), 3.85 (1H), 4.10 (1H), 4.57 (1H), 5.12 (1H), 6.45 (1H), 6.90 (1H) ppm.

Example 28q

(2S,6E/Z,9S,10E)-9-[[Dimethyl(1,1-dimethylethyl)silyl]oxy]-11-(2-methylthiazol-4-yl)-2,6,10-trimethyl-undeca-6,10-dien-1-ol

Analogously to Example 1f (2 hours of reaction time at 50°C), from 5.68 g (10.88 mmole) of the compound described under 28p, 4.02 g (84%) of the compound in the title are obtained after purification.

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 0.00 (3H), 0.05 (3H), 0.90 (12H), 1.60 + 1.65 (3H), 2.00 (3H), 2.23 (2H), 2.71 (3H), 3.38-3.55 (2H), 4.10 (1H), 5.09 + 5.14 (1H), 6.45 + 6.48 (1H), 6.91 + 6.93 (1H) ppm.

Example 28r

(2S,6E/Z,9S,10E)-9-[[Dimethyl(1,1-dimethylethyl)silyl]oxy]-11-(2-methylthiazol-4-yl)-2,6,10-trimethyl-undeca-6,10-dien-1-al

Analogously to Example 1k, from 667 mg (1.5 mmole) of the compound described under 28q, after filtration through silica gel, 648 mg (98%) of the compound in the title are obtained.

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 0.01 (3H), 0.06 (3H), 0.90 (9H), 1.06 + 1.09 (3H), 1.58 + 1.66 (3H), 2.00 (3H), 4.10 (1H), 5.13 (1H), 6.46 (1H), 6.91 + 6.93 (1H) ppm.

Example 28s

(3S,6R,7S,8S,12Z,15S,16E)-7-Hydroxy-1,3,15-tris-[[dimethyl(1,1-dimethylethyl)silyl]oxy]-6,8,12,16-tetramethyl-4,4-trimethylene-17-(2-methylthiazol-4-yl)-heptadeca-12,16-dien-5-one (A) and

(3S,6R,7S,8S,12E,15S,16E)-7-hydroxy-1,3,15-tris-[[dimethyl(1,1-dimethylethyl)silyl]oxy]-6,8,12,16-tetramethyl-4,4-trimethylene-17-(2-methylthiazol-4-yl)-heptadeca-12,16-dien-5-one (B)

Analogously to Example 1ak, from 709 mg (1.71 mmole) of the compound described under 28m and 667 mg (1.52 mmole) of the compound described under 28r, after purification, 352 mg (27%) of compound A in the title and 227 mg (17%) of compound B in the title are obtained.

¹H-NMR (CDCl₃) of compound A: δ = 0.00 (3H), 0.04 (9H), 0.14 (3H), 0.16 (3H), 0.80 (3H), 0.88 (18H), 0.91 (9H), 1.03 (3H), 1.68 (3H), 2.00 (3H), 2.20-2.40 (3H), 2.72 (3H), 3.25 (1H), 3.44 (1H), 3.58 (3H), 4.10 (2H), 5.13 (1H), 6.42 (1H), 6.93 (1H) ppm.

¹H-NMR (CDCl₃) of compound B: δ = 0.00 (3H), 0.04 (6H), 0.08 (3H), 0.15 (3H), 0.18 (3H), 0.80 (3H), 0.89 (18H), 0.92 (9H), 1.05 (3H), 1.60 (3H), 2.00 (3H), 2.20-2.40 (3H), 2.70 (3H), 3.25 (1H), 3.45 (1H), 3.60 (3H), 4.10 (2H), 5.15 (1H), 6.45 (1H), 6.91 (1H) ppm.

Example 28t

(3S,6R,7S,8S,12Z,15S,16E)-1,3,7,15-Tetrakis-[[dimethyl(1,1-dimethylethyl)silyl]oxy]-6,8,12,16-tetramethyl-4,4-trimethylene-17-(2-methylthiazol-4-yl)-heptadeca-12,16-dien-5-one

Analogously to Example 1aq, from 352 mg (0.41 mmole) of compound A described under 28s, 381 mg (95%) of the compound in the title are obtained.

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 0.00 (3H), 0.02 (6H), 0.04 (3H), 0.07 (3H), 0.09 (3H), 0.13 (3H), 0.16 (3H), 0.90 (18H), 0.94 (18H), 0.95 (3H), 1.09 (3H), 1.68 (3H), 2.20-2.40 (3H) [sic] (83H), 2.71 (3H), 3.10 (1H), 3.58 (2H), 3.78 (1H), 4.10 (2H), 5.13 (1H), 6.47 (1H), 6.90 (1H) ppm.

Example 28u

(3S,6R,7S,8S,12Z,15S,16E)-3,7,15-tris-[[Dimethyl(1,1-dimethylethyl)silyl]oxy]-1-hydroxy-6,8,12,16-tetramethyl-4,4-trimethylene-17-(2-methylthiazol-4-yl)-heptadeca-12,16-dien-5-one

Analogously to Example 1ar, from 381 mg (0.39 mmole) of the compound described under 28t, 289 mg (86%) of the compound in the title are obtained.

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 0.01 (3H), 0.05 (3H), 0.08 (3H), 0.11 (3H), 0.16 (3H), 0.18 (3H), 0.90-1.00 (30H), 1.10 (3H), 1.67 (3H), 1.99 (3H), 2.20-2.40 (3H), 2.71 (3H), 3.14 (1H), 3.63 (2H), 3.82 (1H), 4.09 (2H), 5.12 (1H), 6.46 (1H), 6.92 (1H) ppm.

Example 28v

(3S,6R,7S,8S,12Z,15S,16E)-3,7,15-tris-[[Dimethyl(1,1-dimethylethyl)silyl]oxy]-6,8,12,16-tetramethyl-4,4-trimethylene-17-(2-methylthiazol-4-yl)-5-oxo-heptadeca-12,16-dien-1-al

Analogously to Example 1k, from 285 mg (0.34 mmole) of the compound described under 28u, after filtration through silica gel, 284 mg (100%) of the compound in the title are obtained.

Example 28w

(3S,6R,7S,8S,12Z,15S,16E)-3,7,15-tris-[[Dimethyl(1,1-dimethylethyl)silyl]oxy]-6,8,12,16-tetramethyl-4,4-trimethylene-17-(2-methylthiazol-4-yl)-5-oxo-heptadeca-12,16-dienoic acid

Analogously to Example 1at, from 284 mg (0.34 mmole) of the compound described under 28v, after purification, 235 mg (81%) of the compound in the title are obtained.

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 0.00 (3H), 0.02 (3H), 0.04 (3H), 0.09 (3H), 0.14 (3H) [typo in German, should be (3H) - T.], 0.19 (3H) [ditto], 0.87-0.96 (30H), 1.13 (3H), 1.70 (3H), 1.95 (3H), 2.12-2.30 (3H), 2.70 (3H), 3.00 (1H), 3.80 (1H), 4.13 (1H), 4.49 (1H), 5.18 (1H), 6.63 (1H), 6.93 (1H) ppm.

Example 28x

(3S,6R,7S,8S,12Z,15S,16E)-3,7-Bis-[[dimethyl(1,1-dimethylethyl)silyl]oxy]-15-hydroxy-17-(2-methylthiazol-4-yl)-6,8,12,16-tetramethyl-4,4-trimethylene-5-oxo-heptadeca-12,16-dienoic acid

Analogously to Example 1i, from 230 mg (0.27 mmole) of the compound described under 28w, 200 mg (100%) of the compound in the title are obtained, which is used in the next step without purification.

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 0.05 (3H), 0.10 (6H), 0.19 (3H), 0.90 (18H), 0.95 (3H), 1.12 (3H), 1.70 (3H), 2.00 (3H), 2.70 (3H), 3.00 (1H), 3.84 (1H), 4.15 (1H), 4.49 (1H), 5.15 (1H), 6.67 (1H), 6.91 (1H) ppm.

Example 28y

(4S,7R,8S,9S,13(Z),16S(E))-4,8-Bis-[[dimethyl(1,1-dimethylethyl)silyl]oxy]-16-(1-methyl-2-(2-methylthiazol-4-yl)ethenyl)-1-oxa-7,9,13-trimethyl-5,5-trimethylene-cyclohexadec-13-ene-2,6-dione

Analogously to Example 1aw, from 200 mg (0.27 mmole) of the compound described under 28x, after purification, 101 mg (52%) of the compound in the title are obtained.

¹H-NMR (CDCl₃): δ = -0.05 (3H), 0.12 (3H), 0.15 (6H), 0.82 (9H), 0.98 (9H), 1.00 (3H), 1.24 (3H), 1.68 (3H), 2.11 (3H), 2.28 (1H), 2.47 (1H), 2.60-2.70 (2H), 2.72 (3H), 2.98 (1H), 3.93 (1H), 4.41 (1H), 5.03 (1H), 5.17 (3H), 6.58 (1H), 6.98 (1H) ppm.

Example 28

(4S,7R,8S,9S,13(Z),16S(E))-4,8-Dihydroxy-16-(1-methyl-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-1-oxa-7,9,13-trimethyl-5,5-trimethylene-cyclohexadec-13-ene-2,6-dione

Analogously to Example 1, from 101 mg (0.14 mmole) of the compound described under 28y, 51 mg (73%) of the compound in the title are obtained.

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 1.01 (3H), 1.28 (3H), 1.67 (3H), 2.09 (3H), 2.70 (3H), 3.01 (1H), 3.73 (1H), 4.46 (1H), 5.14 (1H), 5.19 (1H), 6.60 (1H), 6.96 (1H) ppm.

Example 29

(1S,3S(E),7S,10R,11S,12S,16R)-7,11-Dihydroxy-3-(1-methyl-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-10,12,16-trimethyl-8,8-trimethylene-4,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecane-5,9-dione (A) and

(1R,3S(E),7S,10R,11S,12S,16S)-7,11-Dihydroxy-3-(1-methyl-2-(2-methyl-4-thiazolyl)-ethenyl)-10,12,16-trimethyl-8,8-trimethylene-4,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecane-5,9-dione (B)

Analogously to Example 14, from 47 mg (0.09 mmole) of the compound described under 28, 29 mg (59%) of compound A in the title and 7 mg (14%) of compound B in the title are obtained after separation.

¹H-NMR (CDCl₃) of compound A: δ = 1.01 (3H), 1.24 (3H), 1.28 (3H), 2.09 (3H), 2.72 (3H), 2.78 (1H), 3.05 (1H), 3.72 (1H), 4.20 (1H), 4.45 (1H), 5.37 (1H), 6.59 (1H), 6.96 (1H) ppm.

¹H-NMR (CDCl₃) of compound B: δ = 0.94 (3H), 1.20 (3H), 1.26 (3H), 2.12 (3H), 2.71 (3H), 2.99 (1H), 3.11 (1H), 4.41 (1H), 4.39 (1H), 5.60 (1H), 6.62 (1H), 6.99 (1H) ppm.

Example 30

(4S,7R,8S,9S,13(E),16S(E))-4,8-Dihydroxy-16-(1-methyl-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-1-oxa-7,9,13-trimethyl-5,5-trimethylene-cyclohexadec-13-ene-2,6-dione

Example 30a

(3S,6R,7S,8S,12E,15S,16E)-1,3,7,15-Tetrakis-[[dimethyl(1,1-dimethylethyl)silyl]oxy]-6,8,12,16-tetramethyl-4,4-trimethylene-17-(2-methylthiazol-4-yl)-heptadeca-12,16-dien-5-one

Analogously to Example 1a, from 227 mg (0.27 mmole) of compound B described under 28s, 230 mg (90%) of the compound in the title are obtained.

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 0.01 (3H), 0.03 (3H), 0.04 (3H), 0.06 (3H), 0.08 (3H), 0.11 (3H), 0.15 (3H), 0.17 (3H), 0.87-0.98 (39H), 1.06 (3H), 1.57 (3H), 2.00 (3H), 2.20-2.39 (3H), 2.70 (3H), 3.09 (1H), 3.61 (2H), 3.78 (1H), 4.10 (2H), 5.14 (3H), 6.45 (1H), 6.91 (1H) ppm.

Example 30b

(3S,6R,7S,8S,12E,15S,16E)-3,7,15-tris-[[Dimethyl(1,1-dimethylethyl)silyl]oxy]-1-hydroxy-6,8,12,16-tetramethyl-4,4-trimethylene-17-(2-methylthiazol-4-yl)-heptadeca-12,16-dien-5-one

Analogously to Example 1a, from 230 mg (0.24 mmole) of the compound described under 30a, 170 mg (84%) of the compound in the title are obtained.

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 0.01 (3H), 0.06 (3H), 0.08 (3H), 0.10 (3H), 0.17 (3H), 0.19 (3H), 0.85-1.00 (30H), 1.10 (3H), 1.62 (3H), 2.15-2.40 (3H), 2.71 (3H), 3.12 (1H), 3.63 (2H), 3.79 (1H), 4.09 (2H), 5.13 (1H), 6.42 (1H), 6.90 (1H) ppm.

Example 30c

(3S,6R,7S,8S,12E,15S,16E)-3,7,15-tris-[[Dimethyl(1,1-dimethylethyl)silyl]oxy]-6,8,12,16-tetramethyl-4,4-trimethylene-17-(2-methylthiazol-4-yl)-5-oxo-heptadeca-12,16-dien-1-ol
Analogously to Example 1k, from 170 mg (0.20 mmole) of the compound described under 30b, after filtration through silica gel, 170 mg (100%) of the compound in the title are obtained.

Example 30d

(3S,6R,7S,8S,12E,15S,16E)-3,7,15-tris-[[Dimethyl(1,1-dimethylethyl)silyl]oxy]-4,4,6,8,12,16-tetramethyl-4,4-trimethylene-17-(2-methylthiazol-4-yl)-5-oxo-heptadeca-12,16-dienoic acid

Analogously to Example 1at, from 170 mg (0.20 mmole) of the compound described under 30c, after purification, 144 mg (83%) of the compound in the title are obtained.

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 0.01 (3H), 0.05 (3H), 0.06 (3H), 0.09 (3H), 0.15 (3H), 0.20 (3H), 0.85-1.00 (30H), 1.12 (3H), 1.55 (3H), 1.97 (3H), 2.71 (3H), 3.09 (1H), 3.82 (1H), 4.10 (1H), 4.41 (1H), 5.11 (1H), 6.46 (1H), 6.95 (1H) ppm.

Example 30e

(3S,6R,7S,8S,12E,15S,16E)-3,7-Bis-[[dimethyl(1,1-dimethylethyl)silyl]oxy]-15-hydroxy-17-(2-methylthiazol-4-yl)-6,8,12,16-tetramethyl-4,4-trimethylene-5-oxo-heptadeca-12,16-dienoic acid

Analogously to Example 1i, from 140 mg (0.16 mmole) of the compound described under 30d, 121 mg (100%) of the compound in the title are obtained, which are used in the next step without purification.

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 0.05 (3H), 0.09 (6H), 0.18 (3H), 0.85-0.95 (18H), 0.98 (3H), 1.11 (3H), 1.61 (3H), 2.00 (3H), 2.69 (3H), 3.02 (1H), 3.82 (1H), 4.15 (1H), 4.40 (1H), 5.15 (1H), 6.54 (1H), 6.91 (1H) ppm.

Example 30f

(4S,7R,8S,9S,13(E),16S(E))-4,8-Bis-[[dimethyl(1,1-dimethylethyl)silyl]oxy]-16-(1-methyl-2-(2-methylthiazol-4-yl)ethenyl)-1-oxa-7,9,13-trimethyl-5,5-trimethylene-cyclohexadec-13-ene-2,6-dione

Analogously to Example 1aw, from 121 mg (0.16 mmole) of the compound described under 30e, after purification, 55 mg (48%) of the compound in the title are obtained.

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 0.01 (3H), 0.09 (3H), 0.15 (6H), 0.92 (9H), 0.96 (9H), 0.98 (3H), 1.26 (3H), 1.50 (3H), 2.19 (3H), 2.73 (3H), 2.91 (1H), 4.18 (1H), 4.63 (1H), 5.09 (1H), 5.31 (1H), 6.53 (1H), 6.93 (1H) ppm.

Example 30

(4S,7R,8S,9S,13(E),16S(E))-4,8-Dihydroxy-16-(1-methyl-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-1-oxa-7,9,13-trimethyl-5,5-trimethylene-cyclohexadec-13-ene-2,6-dione

Analogously to Example 1, from 55 mg (0.08 mmole) of the compound described under 30f, 27 mg (67%) of the compound in the title are obtained.

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 1.03 (3H), 1.23 (3H), 1.55 (3H), 2.07 (3H), 2.72 (3H), 3.04 (1H), 3.32 (1H), 3.51 (1H), 3.70 (1H), 4.46 (1H), 5.06 (1H), 5.49 (1H), 6.59 (1H), 7.02 (1H) ppm.

Example 31

(1R,3S(E),7S,10R,11S,12S,16R)-7,11-Dihydroxy-3-(1-methyl-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-10,12,16-trimethyl-8,8-trimethylene-4,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecane-5,9-dione (A) and

(1S,3S(E),7S,10R,11S,12S,16S)-7,11-dihydroxy-3-(1-methyl-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-10,12,16-trimethyl-8,8-trimethylene-4,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecane-5,9-dione (B)

Analogously to Example 14, from 25 mg (0.05 mmole) of the compound described under 30, 10 mg (39%) of compound A in the title and 8 mg (31%) of compound B in the title are obtained after separation.

¹H-NMR (CDCl₃) of compound A: δ = 1.02 (3H), 1.25 (3H), 1.27 (3H), 2.08 (3H), 2.71 (3H), 2.84 (1H), 3.13 (1H), 3.72 (1H), 4.93 (1H), 5.51 (1H), 6.68 (1H), 7.04 (1H) ppm.

¹H-NMR (CDCl₃) of compound B: δ = 0.98 (3H), 1.27 (3H), 1.28 (3H), 2.11 (3H), 2.89 (1H), 3.08 (1H), 3.70 (1H), 4.48 (1H), 5.43 (1H), 6.58 (1H), 6.97 (1H) ppm.

Example 32

(4S,7R,8S,9S,13(Z),16S(E))-4,8-Dihydroxy-9,13-dimethyl-7-ethyl-16-(1-methyl-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-1-oxa-5,5-trimethylene-cyclohexadec-13-ene-2,6-dione

Example 32a

1-[[[Dimethyl(1,1-dimethylethyl)silyl]oxy]methyl]- α -propylcyclobutanemethanol

Analogously to Example 1l, from 24.15 g (105.8 mmole) of the compound described under 28c, after purification, 20.81 g (72%) of the compound in the title are obtained.

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 0.09 (6H), 0.93 (9H), 0.95 (3H), 1.36 (3H), 1.48-1.80 (3H), 1.87 (3H), 2.08 (1H), 3.18 (1H), 3.56 (1H), 3.72 (1H), 3.86 (1H) ppm.

Example 32b

1-[1-[[[Dimethyl(1,1-dimethylethyl)silyl]oxy]methyl]cyclobut-1-yl]-1-butanone

Analogously to Example 1k, from 20.81 g (76.34 mmole) of the compound described under 32a, after filtration through silica gel, 20.7 g (100%) of the compound in the title are obtained.

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 0.05 (6H), 0.88 (9H), 0.92 (3H), 1.59 (2H), 1.75-1.95 (4H), 2.23-2.34 (2H), 2.43 (2H), 3.81 (2H) ppm.

Example 32c

1-[1-[Hydroxymethyl]cyclobut-1-yl]-1-butanone

Analogously to Example 1i, from 20.7 g (76.34 mmole) of the compound described under 32b, after purification, 11.57 g (97%) of the compound in the title are obtained.

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 0.94 (3H), 1.64 (2H), 1.85-2.10 (4H), 2.29-2.43 (2H), 2.53 (2H), 3.87 (2H) ppm.

Example 32d

1-(1-Oxobutyl)cyclobutanecarbaldehyde

Analogously to Example 1k, from 2.34 g (15 mmole) of the compound described under 32c, after filtration through silica gel, 2.31 g (100%) of the compound in the title are obtained.

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 0.92 (3H), 1.62 (2H), 1.85-2.01 (4H), 2.38-2.55 (6H), 9.69 (1H) ppm.

Example 32e**(4*S*,5*R*)-3-(Bromoacetyl)-4-methyl-5-phenyloxazolidin-2-one**

To a solution of 33.06 g (186.6 mmole) of (4*S*,5*R*)-4-methyl-5-phenyloxazolidin-2-one in 500 mL of tetrahydrofuran, 82 mL of a 2.5 molar solution of butyllithium in hexane are added over a period of 30 minutes at -70°C under argon. Then, a solution of 15.55 mL (187 mmole) of bromoacetyl chloride in 250 mL of tetrahydrofuran is added dropwise in such a way that the inside temperature does not exceed -65°C. Then, stirring is continued for an hour at -70°C. Then the reaction mixture is poured onto 50 mL of saturated aqueous ammonium chloride solution. Then 90 mL of saturated aqueous sodium hydrogen carbonate solution are added, the temperature is allowed to rise to 25°C, followed by dilution with water and extraction with ethyl acetate. The organic phase is washed with aqueous sodium chloride solution, dried over sodium sulfate and chromatographed over silica gel. Thus, 42.32 g (76%) of the compound in the title are obtained.

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 0.95 (3H), 4.57 (2H), 4.80 (1H), 5.76 (1H), 7.2-7.5 (5H) ppm.

Example 32f**[4*S*-[3(*R**),4α,5α]]-3-[3-Hydroxy-1-oxo-3-[1-(1-oxobutyl)cyclobut-1-yl]propyl]-4-methyl-5-phenyloxazolidin-2-one**

To a suspension of 5 g (40.68 mmole) of anhydrous chromium(II) chloride in 60 mL of tetrahydrofuran, 200 mg (1.5 mmole) of anhydrous lithium iodide are added under argon. Then, a mixture of 5 g (16.77 mmole) of the compound described under 32e and 2.31 g (15 mmole) of the compound described under 32d in 10 mL of tetrahydrofuran are added (exothermic reaction, the inside temperature should not exceed 35°C). Stirring is continued for one hour at 25°C and then, under gentle cooling, 50 mL of saturated aqueous sodium chloride solution are added. Stirring is continued for another 30 minutes at 25°C. Then the mixture is extracted with ethyl acetate. The organic phase is washed with saturated aqueous sodium chloride solution, dried over sodium sulfate and chromatographed over silica gel. Thus, 3.89 g (69%) of the compound in the title are obtained.

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 0.90-0.99 (6H), 1.58-1.73 (4H), 1.79-2.05 (2H), 2.10-2.69 (7H), 3.00-3.12 (2H), 3.44 (1H), 4.39 (1H), 4.78 (1H), 5.70 (1H), 7.27-7.33 (2H), 7.35-7.48 (3H) ppm.

Example 32g

[4*S*-[3(*R*), 4 α , 5 α]-3-[3-[[Dimethyl(1,1-dimethylethyl)silyl]oxy]-1-oxo-3-[1-(1-oxobutyl)-cyclobut-1-yl]propyl]-4-methyl-5-phenyloxazolidin-2-one

Analogously to Example 1aq, from 3.89 g (10.42 mmole) of the compound described under Example 32f, after purification, 3.94 g (76%) of the compound in the title are obtained.

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 0.08 (3H), 0.20 (3H), 0.85-0.98 (15H), 1.55-1.93 (4H), 2.03 (1H), 2.20-2.38 (3H), 2.45-2.67 (2H), 2.91-3.13 (2H), 4.62-4.75 (2H), 5.67 (1H), 7.29-7.47 (5H) ppm.

Example 32h

(*S*)-3-[3-[[Dimethyl(1,1-dimethyl)silyl]oxy]-3-[1-(1-oxopropyl)cyclobut-1-yl]propanoic acid

To a solution of 3.94 g (8.08 mmole) of the compound described under 32g in 40 mL of a mixture of tetrahydrofuran and water (4:1), 3.29 mL (32.3 mmole) of a 30% hydrogen peroxide solution are added at 0°C (exothermic reaction, the inside temperature should not rise above 15°C). Stirring is continued for 5 minutes at 0°C and then a solution of 309 mg (32.3 mmole) of lithium hydroxide in 16 mL of water is added. Then stirring is continued for 3 hours at 0°C. Then the reaction mixture is poured carefully into ice-cold sodium thiosulfate solution. Stirring is continued for 5 minutes at 0°C and 15 minutes at 25°C.

Then the tetrahydrofuran is removed in vacuum and the remaining solution is acidified to pH = 1 with 5 N hydrochloric acid. It is extracted with dichloromethane. The organic phase is washed with aqueous saturated sodium chloride solution, dried over sodium sulfate and chromatographed over silica gel. Thus, 2.34 g (89%) of the compound in the title and 1.04 g (4*S*,5*R*)-4-methyl-5-phenyloxazolidin-2-one are obtained, which can be used again in Example 32e.

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 0.09 (3H), 0.18 (3H), 0.86-0.97 (12H), 1.59 (2H), 1.56-1.94 (3H), 2.05-2.36 (4H), 2.40-2.57 (3H), 4.44 (1H) ppm.

Example 32j

(3S,6R,7S,8S,12Z,15S,16E)-3,7,15-tris-[[Dimethyl(1,1-dimethylethyl)silyl]oxy]-6-ethyl-8,12,16-trimethyl-4,4-trimethylene-17-(2-methylthiazol-4-yl)-5-oxo-heptadeca-12,16-dienoic acid (A) and

(3S,6R,7S,8S,12E,15S,16E)-3,7,15-tris-[[Dimethyl(1,1-dimethylethyl)silyl]oxy]-6-ethyl-8,12,16-trimethyl-4,4-trimethylene-17-(2-methylthiazol-4-yl)-5-oxo-heptadeca-12,16-dienoic acid (B) and

(3S,6S,7R,8S,12Z,15S,16E)-3,7,15-tris-[[Dimethyl(1,1-dimethylethyl)silyl]oxy]-6-ethyl-8,12,16-trimethyl-4,4-trimethylene-17-(2-methylthiazol-4-yl)-5-oxo-heptadeca-12,16-dienoic acid (C) and

(3S,6S,7R,8S,12E,15S,16E)-3,7,15-tris-[[Dimethyl(1,1-dimethylethyl)silyl]oxy]-6-ethyl-8,12,16-trimethyl-4,4-trimethylene-17-(2-methylthiazol-4-yl)-5-oxo-heptadeca-12,16-dienoic acid (D)

Analogously to Example 1ak, starting from 842 μ L (5.99 mmole) of diisopropylamine and 3.74 mL (5.99 mmole) of a 1.6 molar solution of butyllithium in hexane in 5 mL of absolute tetrahydrofuran, lithium diisopropylamide is prepared. To this solution, at -78°C , a solution of 787 mg (2.4 mmole) of the compound described under 32h in 5 mL of absolute tetrahydrofuran is added. Stirring is continued for 1 hour at -40°C . Then the mixture is cooled again to -78°C and the solution of 524 mg (1.2 mmole) of the compound described under 28r in 5 mL of absolute tetrahydrofuran is added. Stirring is continued for another hour at -78°C . Then the reaction mixture is poured into saturated aqueous ammonium chloride solution, 0.45 mL of glacial acetic acid is added and the stirring is continued for one hour. Then it is extracted with ethyl acetate. The organic phase is washed with saturated aqueous sodium chloride solution, dried over sodium sulfate and evaporated in vacuum. The obtained crude product (maximum 920 mg (100%)) is dissolved in 10 mL of dichloromethane and converted into the persilylated compound analogously to Example 1aq. The crude product thus obtained is dissolved in 30 mL of a 1:1 mixture of dichloromethane and methanol. At 0°C , 280 mg (1.2 mmole) of DL-camphorsulfonic acid are added and stirring is continued for 2.5 hours at this temperature. Then 2.5 mL of triethylamine are added. Then the mixture is evaporated in vacuum. The residue is taken up in dichloromethane. It is washed with 1 normal hydrochloric acid and saturated aqueous sodium chloride solution. It is dried over sodium sulfate and evaporated in vacuum. The obtained crude product is separated by repeated chromatography on a silica gel column. Thus, 229 mg (22%) of compound A, 174

mg (17%) of compound B as well as 292 mg (28%) of a mixture of compounds C and D are obtained.

¹H-NMR (CDCl₃) of compound A: δ = 0.00 (3H), 0.02 (3H), 0.04 (3H), 0.08 (3H), 0.13 (3H), 0.18 (3H), 0.85-0.99 (33H), 1.79 (3H), 1.94 (3H), 2.10-2.28 (5H), 2.30-2.45 (2H), 2.48 (H), 2.70 (3H), 2.90 (1H), 3.78 (1H), 4.17 (1H), 4.46 (1H), 5.19 (1H), 6.64 (1H), 6.95 (1H) ppm.

¹H-NMR (CDCl₃) of compound B: δ = 0.00 (3H), 0.03 (3H), 0.06 (3H), 0.07 (3H), 0.14 (3H), 0.19 (3H), 0.78-0.98 (33H), 1.55 (3H), 1.92 (3H), 2.12-2.50 (10H), 2.69 (3H), 2.72 (1H), 3.00 (1H), 3.88 (1H), 4.08 (1H), 4.41 (1H), 5.10 (1H), 6.48 (1H), 6.94 (1H) ppm.

Example 32k

(3S,6R,7S,8S,12Z,15S,16E)-3,7-Bis-[[dimethyl(1,1-dimethylethyl)silyl]oxy]-15-hydroxy-17-(2-methylthiazol-4-yl)-6-ethyl-8,12,16-trimethyl-4,4-trimethylene-5-oxo-heptadeca-12,16-dienoic acid

Analogously to Example 1i, from 229 mg (0.26 mmole) of compound A described under 32i, 200 mg (100%) of the compound in the title are obtained, which are used in the next step without purification.

Example 32l

(4S,7R,8S,9S,13(Z),16S(E))-4,8-Bis-[[dimethyl(1,1-dimethylethyl)silyl]oxy]-16-(1-methyl-2-(2-methylthiazol-4-yl)ethenyl)-1-oxa-7-ethyl-9,13-trimethyl-5,5-trimethylene-cyclohexadec-13-ene-2,6-dione

Analogously to Example 1aw, from 200 mg (0.26 mmole) of the compound described under 32k, after purification, 100 mg (51%) of the compound in the title are obtained.

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 0.93 (3H), 0.11 (3H), 0.16 (6H), 0.83 (9H), 0.88 (3H), 0.96 (9H), 1.02 (3H), 1.68 (3H), 2.12 (3H), 2.30-2.70 (6H), 2.72 (3H), 3.03 (1H), 4.07 (1H), 4.43 (1H), 5.01 (1H), 5.17 (1H), 6.58 (1H), 6.98 (1H) ppm.

Example 32

(4S,7R,8S,9S,13(Z),16S(E))-4,8-Dihydroxy-9,13-dimethyl-7-ethyl-16-(1-methyl-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-1-oxa-5,5-trimethylene-cyclohexadec-13-ene-2,6-dione

Analogously to Example 1, from 100 mg (0.13 mmole) of the compound described under 32l, after purification, 63 mg (90%) of the compound in the title are obtained.

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 0.95 (3H), 1.00 (3H), 1.68 (3H), 2.05 (3H), 2.72 (3H), 2.97 (1H), 3.67 (1H), 4.46 (1H), 5.08 (1H), 5.23 (1H), 6.59 (1H), 6.98 (1H) ppm.

Example 33

(1S,3S(E),7S,10R,11S,12S,16R)-7,11-Dihydroxy-3-(1-methyl-2-(2-methyl-4-thiazolyl)-ethenyl)-12,16-dimethyl-10-ethyl-8,8-trimethylene-4,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecane-5,9-dione (A) and

(1R,3S(E),7S,10R,11S,12R,16S)-7,11-dihydroxy-3-(1-methyl-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-12,16-dimethyl-10-ethyl-8,8-trimethylene-4,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecane-5,9-dione (B)

Analogously to Example 14, from 50 mg (0.10 mmole) of the compound described under 32, 24 mg (47%) of compound A in the title and 6 mg (12%) of compound B in the title are obtained.

¹H-NMR (CDCl₃) of compound A: δ = 0.95 (3H), 0.98 (3H), 1.30 (3H), 2.07 (3H), 2.71 (3H), 2.76 (1H), 3.03 (1H), 3.69 (1H), 4.44 (1H), 5.40 (1H), 6.58 (1H), 6.97 (1H) ppm.

¹H-NMR (CDCl₃) of compound B: δ = 0.92 (3H), 0.95 (3H), 2.10 (3H), 2.71 (3H), 2.88 (1H), 3.04 (1H), 3.78 (1H), 4.49 (1H), 5.53 (1H), 6.64 (1H), 6.99 (1H) ppm.

Example 34

(4S,7R,8S,9S,13(E),16S(E))-4,8-Dihydroxy-9,13-dimethyl-7-ethyl-16-(1-methyl-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-1-oxa-5,5-trimethylene-cyclohexadec-13-ene-2,6-dione

Example 34a

(3S,6R,7S,8S,12E,15S,16E)-3,7-Bis-[[dimethyl(1,1-dimethylethyl)silyl]oxy]-15-hydroxy-17-(2-methylthiazol-4-yl)-6-ethyl-8,12,16-trimethyl-4,4-trimethylene-5-oxo-heptadeca-12,16-dienoic acid

Analogously to Example 1i, from 174 mg (0.20 mmole) of compound B described in Example 32i, 151 mg (100%) of the compound in the title are obtained, which are used in the next step without further purification.

Example 34b

(4S,7R,8S,9S,13(E),16S(E))-4,8-Bis-[[dimethyl(1,1-dimethylethyl)silyl]oxy]-16-(1-methyl-2-(2-methylthiazol-4-yl)ethenyl)-1-oxa-7-ethyl-9,13-trimethyl-5,5-trimethylene-cyclohexadec-13-ene-2,6-dione

Analogously to Example 1aw, from 151 mg (0.20 mmole) of the compound described under 34a, after purification, 86 mg (58%) of the compound in the title are obtained.

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 0.04 (3H), 0.11 (6H), 0.13 (3H), 0.86 (3H), 0.88 (9H), 0.93 (9H), 1.01 (3H), 1.54 (3H), 2.17 (3H), 2.24-2.46 (3H), 2.72 (3H), 2.83 (1H), 3.03 (1H), 4.08 (1H), 4.53 (1H), 5.13 (1H), 5.27 (1H), 6.53 (1H), 6.96 (1H) ppm.

Example 34

(4S,7R,8S,9S,13(E),16S(E))-4,8-Dihydroxy-9,13-dimethyl-7-ethyl-16-(1-methyl-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-1-oxa-5,5-trimethylene-cyclohexadec-13-ene-2,6-dione

Analogously to Example 1, from 86 mg (0.12 mmole) of the compound described under 34b, 39 mg (65%) of the compound in the title are obtained.

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 0.93 (3H), 1.06 (3H), 1.53 (3H), 2.03 (3H), 2.69 (3H), 3.09 (1H), 3.82 (1H), 4.52 (1H), 5.03 (1H), 5.36 (1H), 6.60 (1H), 7.03 (1H) ppm.

Example 35

(1R,3S(E),7S,10R,11S,12S,16R)-7,11-Dihydroxy-3-(1-methyl-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-12,16-dimethyl-10-ethyl-8,8-trimethylene-4,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecane-5,9-dione (A) and

(1S,3S(E),7S,10R,11S,12S,16S)-7,11-dihydroxy-3-(1-methyl-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-12,16-dimethyl-10-ethyl-8,8-trimethylene-4,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecane-5,9-dione (B)

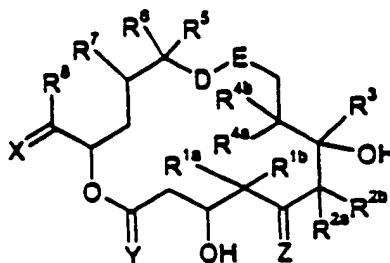
Analogously to Example 14, from 30 mg (0.06 mmole) of the compound described under Example 34, 10 mg (32%) of compound A in the title and 8 mg (26%) of compound B in the title are obtained.

¹H-NMR (CDCl₃) of compound A: δ = 0.95 (3H), 1.03 (3H), 1.23 (3H), 2.08 (3H), 2.71 (3H), 2.84 (1H), 3.16 (1H), 3.82 (1H), 4.52 (1H), 5.50 (1H), 6.72 (1H), 7.06 (1H) ppm.

¹H-NMR (CDCl₃) of compound B: δ = 0.93 (3H), 0.98 (3H), 1.22 (3H), 2.06 (3H), 2.70 (3H), 2.88 (1H), 3.05 (1H), 3.62 (1H), 4.46 (1H), 5.41 (1H), 6.60 (1H), 6.96 (1H) ppm.

Patent Claims

1. Epothilone derivatives having general formula I,



I,

where

- R^{1a}, R^{1b} are the same or different and stand for hydrogen, C_1 - C_{10} alkyl, aryl, C_7 - C_{20} aralkyl, or together for a $-(CH_2)_m$ group with $m = 2, 3, 4$ or 5 ,
- R^{2a}, R^{2b} are the same or different and stand for hydrogen, C_1 - C_{10} alkyl, aryl, C_7 - C_{20} aralkyl, or together for a $-(CH_2)_n$ group with $n = 2, 3, 4$ or 5 , where, in case
- D-E- stand for $-CH_2-CH_2-$ or
- Y stands for an oxygen atom,
- R^{2a}/R^{2b} cannot be hydrogen/methyl,
- R^3 stands for hydrogen, C_1 - C_{10} alkyl, aryl, C_7 - C_{20} aralkyl,
- R^{4a}, R^{4b} are the same or different and stand for hydrogen, C_1 - C_{10} alkyl, aryl, C_7 - C_{20} aralkyl or together for a $-(CH_2)_p$ group with $p = 2, 3, 4$ or 5 ,
- D-E stand for a group H_2C-CH_2 , $HC\equiv CH$, $C\equiv C$, $HC-O-CH$, $\begin{smallmatrix} HO & OH \\ | & | \\ C & - & C \\ | & | \\ H & H \end{smallmatrix}$, $\begin{smallmatrix} HO & H \\ | & | \\ C & - & C \\ | & | \\ H & H \end{smallmatrix}$,
- R^5 stands for hydrogen, C_1 - C_{10} alkyl, aryl, C_7 - C_{20} aralkyl,
- R^6, R^7 each stand for a hydrogen atom, together for an additional bond or an oxygen atom,
- R^8 stands for hydrogen, C_1 - C_{20} alkyl, aryl, C_7 - C_{20} -aralkyl, all of which may be substituted,
- X stands for a hydrogen atom, two alkoxy groups OR^{23} , a C_2 - C_{10} alkylene- α,ω -dioxy group, which can be straight-chain or branched, H/OR^9 or a group $CR^{10}R^{11}$,
where

- R²³** stands for a C₁-C₂₀ alkyl group,
R⁹ stands for hydrogen or a protective group PG¹,
R¹⁰, R¹¹ are the same or different and stand for hydrogen, a C₁-C₂₀ alkyl, aryl, C₇-C₂₀ aralkyl group or
R¹⁰ and R¹¹ together with the methylene carbon atom stand for a 5- to 7-membered carbocyclic ring,
Y stands for an oxygen atom or two hydrogen atoms,
Z stands for an oxygen atom or H/OR¹²,
 where
R¹² stands for hydrogen or a protective group PG².
2. Epothilone derivatives having general formula I according to Claim 1, where Y, Z, R^{1a}, R^{1b}, R^{2a} and R^{2b} all can have the meanings given in general formula I and the rest of the molecule is identical with the naturally occurring epothilone A or B.
 3. Epothilone derivatives having general formula I according to Claim 1, where R³, R^{4a}, R^{4b}, D-E, R⁵, R⁶ and R⁷ can all have the meanings given in general formula I, and the rest of the molecule is identical with the naturally occurring epothilone A or B.
 4. Epothilone derivatives having general formula I according to Claim 1, where R⁶, R⁷, R⁸ and X can all have the meanings given in general formula I and the rest of the molecule is identical with the naturally occurring epothilone A or B.
 5. Epothilone derivatives having general formula I according to Claim 1, where Y, Z, R^{1a}, R^{1b}, R^{2a}, R^{2b}, R³, R^{4a}, R^{4b}, D-E, R⁵, R⁶ and R⁷ all can have the meanings given in general formula I, and the rest of the molecule is identical with the naturally occurring epothilone A or B.
 6. Epothilone derivatives according to general formula I according to Claim 1, where Y, Z, R^{1a}, R^{1b}, R^{2a}, R^{2b}, R⁶, R⁷, R⁸ and X can all have the meanings given in general formula I and the rest of the molecule is identical with the naturally occurring epothilone A or B.

7. Epothilone derivatives having general formula I according to Claim 1, where R³, R^{4a}, R^{4b}, D-E, R⁵, R⁶, R⁷, R⁸ and X can all have the meanings given in general formula I and the rest of the molecule is identical with the naturally occurring epothilone A or B.
8. Compounds having general formula I, namely
- (4S,7R,8S,9S,13(Z),16S(E))-4,8-Dihydroxy-7-ethyl-16-(1-methyl-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-1-oxa-5,5,9,13-tetramethyl-cyclohexadec-13-ene-2,6-dione and
- (4S,7R,8S,9S,13E,16S(E))-4,8-dihydroxy-7-ethyl-16-(1-methyl-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-1-oxa-5,5,9,13-tetramethyl-cyclohexadec-13-ene-2,6-dione (B)
- (1S,3S(E),7S,10R,11S,12S,16R)-7,11-Dihydroxy-3-(1-methyl-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-10-ethyl-8,8,12,16-tetramethyl-4,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecane-5,9-dione and
- (1R,3S(E),7S,10R,11S,12S,16S)-7,11-dihydroxy-3-(1-methyl-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-10-ethyl-8,8,12,16-tetramethyl-4,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecane-5,9-dione
- (1S,3S(E),7S,10R,11S,12S,16S)-7,11-Dihydroxy-3-(1-methyl-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-10-ethyl-8,8,12,16-tetramethyl-4,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecane-5,9-dione and
- (1R,3S(E),7S,10R,11S,12S,16R)-7,11-dihydroxy-3-(1-methyl-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-10-ethyl-8,8,12,16-tetramethyl-4,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecane-5,9-dione
- (4S,7S,8R,9S,13Z,16S(E))-4,8-Dihydroxy-7-ethyl-16-(1-methyl-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-1-oxa-5,5,9,13-tetramethyl-cyclohexadec-13-ene-2,6-dione and
- (4S,7S,8R,9S,13E,16S(E))-4,8-dihydroxy-7-ethyl-16-(1-methyl-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-1-oxa-5,5,9,13-tetramethyl-cyclohexadec-13-ene-2,6-dione
- (1S,3S(E),7S,10S,11R,12S,16R)-7,11-Dihydroxy-3-(1-methyl-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-10-ethyl-8,8,12,16-tetramethyl-4,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecane-5,9-dione and
- (1R,3S(E),7S,10S,11R,12S,16S)-7,11-dihydroxy-3-(1-methyl-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-10-ethyl-8,8,12,16-tetramethyl-4,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecane-5,9-dione

(1S,3S(E),7S,10S,11R,12S,16R)-7,11-Dihydroxy-3-(1-methyl-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-10-ethyl-8,8,12,16-tetramethyl-4,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecane-5,9-dione and
(1R,3S(E),7S,10S,11R,12S,16S)-7,11-dihydroxy-3-(1-methyl-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-10-ethyl-8,8,12,16-tetramethyl-4,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecane-5,9-dione

(4S,7R,8S,9S,13(Z),16S(E))-4,8-Dihydroxy-5,5,7,9,13-pentamethyl-16-((3-pyridyl)ethenyl)-1-oxa-cyclohexadec-13-ene-2,6-dione and
(4S,7R,8S,9S,13E,16S(E))-4,8-dihydroxy-5,5,7,9,13-pentamethyl-16-((3-pyridyl)ethenyl)-1-oxa-cyclohexadec-13-ene-2,6-dione

(1S,3S(E),7S,10R,11S,12S,16R)-7,11-Dihydroxy-8,8,10,12,16-pentamethyl-3-((3-pyridyl)ethenyl)-4,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecane-5,9-dione and
(1S,3S(E),7S,10R,11S,12S,16S)-7,11-dihydroxy-8,8,10,12,16-pentamethyl-3-((3-pyridyl)ethenyl)-4,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecane-5,9-dione

(4S,7R,8S,9S,13(Z),16S(E))-4,8-Dihydroxy-5,5,7,9,13-pentamethyl-16-((4-pyridyl)ethenyl)-1-oxa-cyclohexadec-13-ene-2,6-dione and
(4S,7R,8S,9S,13E,16S(E))-4,8-dihydroxy-5,5,7,9,13-pentamethyl-16-((-4-pyridyl)ethenyl)-1-oxa-cyclohexadec-13-ene-2,6-dione

(1S,3S(E),7S,10R,11S,12S,16R)-7,11-Dihydroxy-8,8,10,12,16-pentamethyl-3-((4-pyridyl)ethenyl)-4,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecane-5,9-dione and
(1S,3S(E),7S,10R,11S,12S,16S)-7,11-dihydroxy-8,8,10,12,16-pentamethyl-3-((4-pyridyl)ethenyl)-4,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecane-5,9-dione

(4S,7R,8S,9S,13(E or Z),16S(E))-4,8-Dihydroxy-16-(1-methyl-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-1-oxa-7-phenyl-5,5,9,13-tetramethyl-cyclohexadec-13-ene-2,6-dione

(1(S or R),3S(E),7S,10R,11S,12S,16R)-7,11-Dihydroxy-3-(1-methyl-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-10-phenyl-8,8,12,16-tetramethyl-4,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecane-5,9-dione

(1(R or S),3S(E),7S,10R,11S,12S,16S)-7,11-Dihydroxy-3-(1-methyl-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-10-phenyl-8,8,12,16-tetramethyl-4,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecane-5,9-dione

(4S,7R,8S,9S,13(E or Z), 16S(E))-7-Benzyl-4,8-dihydroxy-16-(1-methyl-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-1-oxa-5,5,9,13-tetramethyl-cyclohexadec-13-ene-2,6-dione

(1(S or R),3S(E),7S,10R,11S,12S,16R)-10-Benzyl-7,11-dihydroxy-3-(1-methyl-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-8,8,12,16-tetramethyl-4,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecane-5,9-dione

(1(R or S),3S(E),7S,10R,11S,12S,16S)-10-Benzyl-7,11-dihydroxy-3-(1-methyl-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-8,8,10,12,16-tetramethyl-4,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecane-5,9-dione

(4S,7R,8S,9S,13(E or Z),16S(E))-4,8-Dihydroxy-16-(1-methyl-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-1-oxa-5,5,7,13-tetramethyl-9-trifluoromethyl-cyclohexadec-13-ene-2,6-dione

(1(S or R),3S(E),7S,10R,11S,12S,16R)-7,11-Dihydroxy-3-(1-methyl-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-8,8,10,16-tetramethyl-12-trifluoromethyl-4,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecane-5,9-dione

(1(R or S),3S(E),7S,10R,11S,12S,16S)-7,11-Dihydroxy-3-(1-methyl-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-8,8,10,16-tetramethyl-12-trifluoromethyl-4,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecane-5,9-dione

(4S,7R,8S,9S,11E/Z,13(E or Z),16S(E))-4,8-Dihydroxy-16-(1-methyl-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-1-oxa-5,5,7,9,13-pentamethyl-cyclohexadec-11,13-diene-2,6-dione

(1(S or R),3S(E),7S,10R,11S,12S,14E/Z,16R)-7,11-Dihydroxy-3-(1-methyl-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-8,8,10,12,16-pentamethyl-4,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadec-14-ene-5,9-dione

(1(R or S),3S(E),7S,10R,11S,12S,14E/Z,16S)-7,11-Dihydroxy-3-(1-methyl-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-8,8,10,12,16-pentamethyl-4,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadec-14-ene-5,9-dione

(4S,7R,8S,9S,13(E or Z),16S(E))-4,8-Dihydroxy-16-(1-methyl-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-1-oxa-5,5,7,9,13-pentamethyl-cyclohexadec-13-en-11-ene-2,6-dione

(1(S or R),3S(E),7S,10R,11S,12S,16R)-7,11-Dihydroxy-3-(1-methyl-2-(2-methyl-4-thiazolyl)-ethenyl)-8,8,10,12,16-pentamethyl-4,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadec-14-ene-5,9-dione

(1(R or S),3S(E),7S,10R,11S,12S,16S)-7,11-Dihydroxy-3-(1-methyl-2-(2-methyl-4-thiazolyl)-ethenyl)-8,8,10,12,16-pentamethyl-4,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadec-14-ene-5,9-dione

(4S,7R,8S,9S,13(E or Z),16S(E))-4,8-Dihydroxy-16-(1-methyl-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-1-oxa-5,5,7,9-tetramethyl-13-trifluoromethyl-cyclohexadec-13-ene-2,6-dione

(1(S or R),3S(E),7S,10R,11S,12S,16R)-7,11-Dihydroxy-3-(1-methyl-2-(2-methyl-4-thiazolyl)-ethenyl)-8,8,10,12-tetramethyl-16-trifluoromethyl-4,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadeca-5,9-dione

(1(R or S),3S(E),7S,10R,11S,12S,16S)-7,11-Dihydroxy-3-(1-methyl-2-(2-methyl-4-thiazolyl)-ethenyl)-8,8,10,12-tetramethyl-16-trifluoromethyl-4,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadeca-5,9-dione

(4S,7R,8S,9S,13(E or Z),16S(E))-4,8-Dihydroxy-16-(1-methyl-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-1-oxa-13-pentafluoroethyl-5,5,7,9-tetramethyl-cyclohexadec-13-ene-2,6-dione

(1(S or R),3S(E),7S,10R,11S,12S,16R)-7,11-Dihydroxy-3-(1-methyl-2-(2-methyl-4-thiazolyl)-ethenyl)-16-pentafluoroethyl-8,8,10,12-tetramethyl-4-17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadeca-5,9-dione

(1(R or S),3S(E),7S,10R,11S,12S,16S)-7,11-Dihydroxy-3-(1-methyl-2-(2-methyl-4-thiazolyl)-ethenyl)-16-pentafluoroethyl-8,8,10,12-tetramethyl-4,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadeca-5,9-dione

(4S,7R,8S,9S,13(E or Z),16S(E))-4,8-Dihydroxy-16-(1-methyl-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-1-oxa-5,5-(1,3-trimethylene-7,9,13-trimethyl-cyclohexadec-13-ene-2,6-dione

(1(S or R),3S(E),7S,10R,11S,12S,16R)-7,11-Dihydroxy-3-(1-methyl-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-8,8-(1,3-trimethylene)-10,12,16-trimethyl-4,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadeca-5,9-dione

(1(R or S),3S(E),7S,10R,11S,12S,16S)-7,11-Dihydroxy-3-(1-methyl-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-8,8-(1,3-trimethylene)-10,12,16-trimethyl-4,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadeca-5,9-dione

(4S,7R,8S,9S,11E/Z,13(E or Z),16S(E))-4,8-Dihydroxy-13-ethyl-16-(1-methyl-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-1-oxa-5,5,7,9-tetramethyl-cyclohexadeca-11,13-diene-2,6-dione

(1(S or R),3S(E),7S,10R,11S,12S,14E/Z,16R)-7,11-Dihydroxy-16-ethyl-3-(1-methyl-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-8,8,10,12-tetramethyl-4,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadeca-14-ene-5,9-dione

(1(R or S),3S(E),7S,10R,11S,12S,14E/Z,16S)-7,11-Dihydroxy-16-ethyl-3-(1-methyl-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-8,8,10,12-tetramethyl-4,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadec-14-ene-5,9-dione

(4S,7R,8S,9S,11E/Z,13(E or Z),16S(E))-4,8-Dihydroxy-16-(1-methyl-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-1-oxa-13-propyl-5,5,7,9-tetramethyl-cyclohexadec-11,13-diene-2,6-dione

(1(S or R),3S(E),7S,10R,11S,12S,14E/Z,16R)-7,11-Dihydroxy-3-(1-methyl-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-16-propyl-8,8,10,12-tetramethyl-4,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadec-14-ene-5,9-dione

(1(R or S),3S(E),7S,10R,11S,12S,14E/Z,16S)-7,11-Dihydroxy-3-(1-methyl-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-16-propyl-8,8,10,12-tetramethyl-4,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecane-5,9-dione

(4S,7R,8S,9S,13(E or Z),16S(E))-4,8-Dihydroxy-16-(1-methyl-2-(2-pyridyl)ethenyl)-1-oxa-5,5,7,9,13-pentamethyl-cyclohexadec-13-ene-2,6-dione

(1(S or R),3S(E),7S,10R,11S,12S,16R)-7,11-Dihydroxy-3-(1-methyl-2-(2-pyridyl)ethenyl)-8,8,10,12,16-pentamethyl-4,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecane-5,9-dione

(1(R or S),3S(E),7S,10R,11S,12S,16S)-7,11-Dihydroxy-3-(1-methyl-2-(2-pyridyl)ethenyl)-8,8,10,12,16-pentamethyl-4,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecane-5,9-dione

(4S,7R,8S,9S,13(E or Z),16S(E))-4,8-Dihydroxy-16-(1-methyl-2-(4-pyridyl)ethenyl)-1-oxa-5,5,7,9,13-pentamethyl-cyclohexadec-13-ene-2,6-dione

(1(S or R),3S(E),7S,10R,11S,12S,16R)-7,11-Dihydroxy-3-(1-methyl-2-(4-pyridyl)ethenyl)-8,8,10,12,16-pentamethyl-4,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecane-5,9-dione

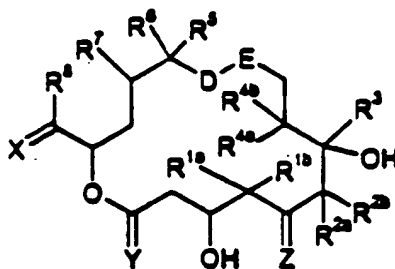
(1(R or S),3S(E),7S,10R,11S,12S,16S)-7,11-Dihydroxy-3-(1-methyl-2-(4-pyridyl)ethenyl)-8,8,10,12,16-pentamethyl-4,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecane-5,9-dione

(4S,7R,8S,9S,13(E or Z),16S(E))-4,8-Dihydroxy-16-(1-methyl-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-5,5,7,9,13[sic]-pentamethyl-cyclohexadec-13-ene-6-one

(1(S or R),3S(E),7S,10R,11S,12S,16R)-7,11-Dihydroxy-3-(1-methyl-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-8,8,10,12,16-pentamethyl-4,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadec-9-one

(1(R or S),3S(E),7S,10R,11S,12S,16S)-7,11-Dihydroxy-3-(1-methyl-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-8,8,10,12,16-pentamethyl-4,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadec-9-one.

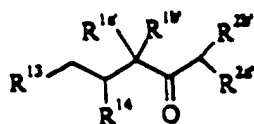
9. Method for the preparation of the epothilone derivatives according to general formula I according to Claim 1



I,

where

the substituents have the meanings given in general formula I,
characterized by the fact that
a fragment of general formula A is reacted



A,

where

R^{1a} , R^{1b} , R^{2a} and R^{2b} have the meanings already given for R^{1a} , R^{1b} , R^{2a} and R^{2b} and

R^{13} stands for CH_2OR^{13a} , CH_2-Hal , CHO , CO_2R^{13b} , $COHal$,

R^{14} stands for hydrogen, OR^{14a} , Hal , OSO_2R^{14b} ,

R^{13a} , R^{14a} stand for hydrogen, SO_2 alkyl, SO_2 aryl, SO_2 aralkyl or together for a $-(CH_2)_o$ group

or together for a $CR^{15a}R^{15b}$ group,

R^{13b} , R^{14b} stand for hydrogen, C_1-C_{20} alkyl, aryl, C_7-C_{20} aralkyl,

R^{15a} , R^{15b} are the same or different and stand for hydrogen, C_1-C_{10} alkyl, aryl, C_7-C_{20} aralkyl, or together for a $-(CH_2)_q$ group,

Hal is halogen,

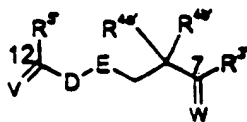
o is 2 to 4,

q is 3 to 6,

including all stereoisomers as well as their mixtures

as well as

free hydroxyl groups R^{13} and R^{14} can be etherified or esterified in , the free carbonyl groups in A and R^{13} can be ketalized, converted into an enol ether or reduced, as well as the free acid groups in A can be converted into their salts with bases, with a fragment having formula B

**B**

where

$R^{3'}$, $R^{4a'}$, $R^{4b'}$ and $R^{5'}$ have the meanings already given for R^3 , R^{4a} , R^{4b} and R^5 and

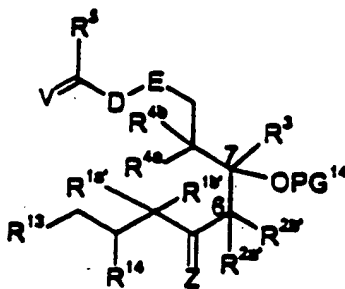
V stands for an oxygen atom, two alkoxy groups OR^{17} , a C_2 - C_{10} alkylene- α,ω -dioxy group, which can be straight-chain or branched, or for H/OR^{16} ,

W stands for an oxygen atom, two alkoxy groups OR^{19} , a C_2 - C_{10} alkylene- α,ω -dioxy group, which can be straight-chain or branched or H/OR^{18} ,

R^{16} , R^{18} independently of one another, stand for hydrogen or a protective group PG^1 ,

R^{17} , R^{19} independently of one another, stand for C_1 - C_{20} alkyl,

to a partial fragment having general formula AB

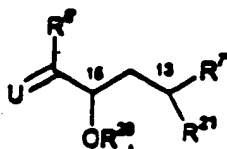
**AB,**

where

$R^{1a'}$, $R^{1b'}$, $R^{2a'}$, $R^{2b'}$, R^3 , R^{4a} , R^{4b} , R^5 , R^{13} , R^{14} , D , E , V and Z have the meanings already given and

PG^{14} stands for a hydrogen atom or a protective group PG ,

and this partial fragment AB is reacted with a fragment having general formula C

**C**

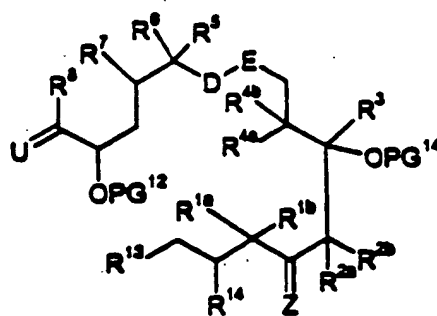
where

- R^8 has the meaning already given in general formula I for R^8 and
 R^7 is a hydrogen atom,
 R^{20} is a hydrogen atom or a protective group PG^2 ,
 R^{21} is a hydroxyl group, halogen, a protected hydroxyl group OPG^3 , a phosphonium halide group $PPh_3^+Hal^-$ (Ph = phenyl); Hal = F, Cl, Br, I), a phosphonate group $P(O)(OQ)_2$ (Q = C_1 - C_{10} alkyl or phenyl) or a phosphine oxide group $P(O)Ph_2$ (Ph = phenyl),
 U stands for an oxygen atom, two alkoxy groups OR^{23} , a C_2 - C_{10} alkylene- α,ω -dioxy group, which can be straight-chain or branched, H/OR^9 or a group $CR^{10}R^{11}$,

where

- R^{23} stands for a C_1 - C_{20} alkyl group,
 R^9 stands for hydrogen or a protective group PG^3 ,
 R^{10}, R^{11} are the same or different and stand for hydrogen, a C_1 - C_{20} alkyl, aryl, C_7 - C_{20} aralkyl group or
 R^{10}, R^{11} together with the methylene carbon atom stand for a 5- to 7-membered carbocyclic ring,

to a partial fragment having general formula ABC



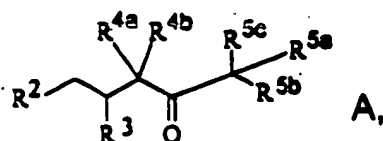
ABC,

where

R^{1a} , R^{1b} , R^{2a} , R^{2b} , R^3 , R^{4a} , R^{4b} , R^5 , R^6 , R^7 , R^8 , R^{13} , R^{14} , D , E , U and Z have the meanings already given above,

and this partial fragment having general formula ABC is cyclized to an epothilone derivative having general formula I.

10. Pharmaceutical preparations containing at least one compound having general formula I according to Claim 1, as well as a pharmaceutically compatible carrier.
11. Application of the compounds according to general formula I according to Claim 1, for the production of drugs.
12. Method for the preparation of compounds having general formula A

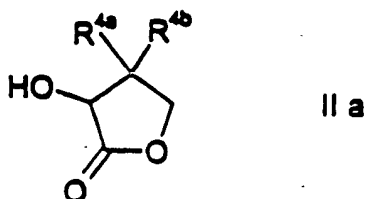


where

- R^2 stands for CH_2OR^{2a} , CHO, CO_2R^{2b} , COX,
- R^{2a} , R^{2b} stand for hydrogen, C_1 - C_{20} alkyl, aryl, C_7 - C_{20} aralkyl,
- R^3 stands for hydrogen, OR^{3a} , X, OSO_2R^{3b} ,
- R^{3a} stands for hydrogen or together with R^{2a} for a $-(CH_2)_n$ group or a $CR^{6a}R^{6b}$ group,
- R^{3b} stands for C_1 - C_4 -alkyl, aryl,
- X stands for halogen,
- n is 2 to 4,
- R^{6a} , R^{6b} are the same or different and stand for C_1 - C_8 alkyl, C_6 - C_{10} aryl, or together for a $-(CH_2)_o$ group,
- o is 3 to 6,
- R^{6a} can additionally assume the meaning of hydrogen,
- R^{4a} , R^{4b} are the same or different and stand for hydrogen, C_1 - C_{10} alkyl, C_7 - C_{20} aralkyl, or together for a $-(CH_2)_m$ group,
- m is 2 to 5,
- R^{5a} , R^{5b} are the same or different and stand for hydrogen, C_1 - C_{10} alkyl, C_7 - C_{20} aralkyl or, together for a $-(CH_2)_p$ group,
- p is 2 to 5,
- R^{5c} is hydrogen,
- including all stereoisomers as well as their mixtures as well as

the free hydroxyl groups in R^2 and R^3 can be etherified or esterified, the free carbonyl groups in A and R^2 can be ketalized, converted into an enol ether or reduced, as well as the free acid groups in A can be converted into their salts with bases, characterized by the fact that

a) a pantolactone having general formula IIa is used as starting material



where

R^{4a} and R^{4b} each represent a methyl group

or

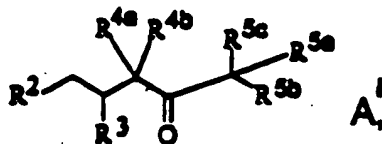
b) is a malonic acid dialkyl ester having general formula XXVIII



where

R^{4a} , R^{4b} have the meaning given in general formula A and alkyl [sic], independently of one another stand for a C_1 - C_{20} alkyl, C_3 - C_{10} cycloalkyl- or C_4 - C_{20} alkylcycloalkyl group.

13. Compounds having general formula A'

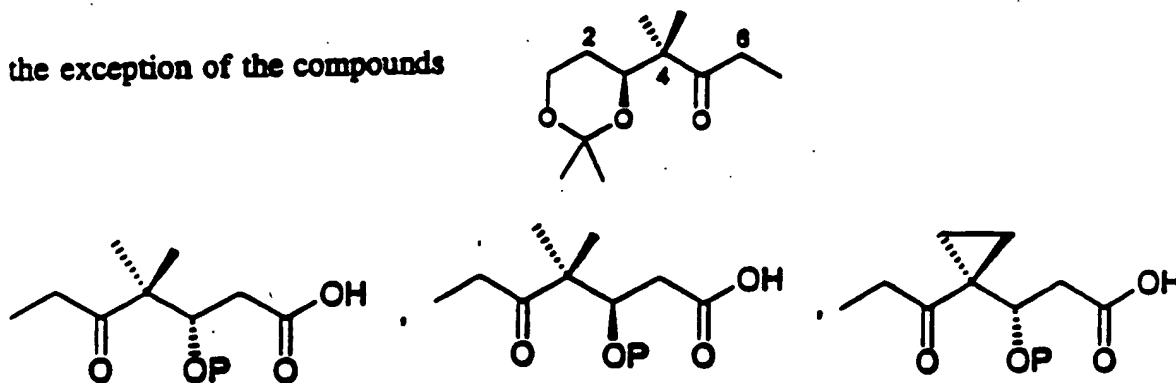


where

- R^2 stands for CH_2OR^{2a} , CHO , CO_2R^{2b} , COX ,
 R^{2a} , R^{2b} stand for hydrogen, C_1 - C_{20} alkyl, aryl, C_7 - C_{20} aralkyl,
 R^3 stands for hydrogen, OR^{3a} , X , OSO_2R^{3b} ,
 R^{3a} stands for hydrogen or together with R^{2a} for a $-(CH_2)_n$ group or a $CR^{6a}R^{6b}$ group,
 R^{3b} stands for C_1 - C_4 alkyl, aryl,
 X is halogen,
 n is 2 to 4,
 R^{6a} , R^{6b} can be the same or different and can be a C_1 - C_8 alkyl, C_6 - C_{10} aryl or together can stand for a $-(CH_2)_o$ group,
 o is 3 to 6,
 R^{6a} can additionally assume the meaning of hydrogen,
 R^{4a} , R^{4b} are the same or different and stand for hydrogen, C_1 - C_{10} alkyl, C_7 - C_{20} aralkyl, or together for a $-(CH_2)_m$ group,
 m is 2 to 5,
 R^{5a} , R^{5b} are the same or different and stand for hydrogen, C_1 - C_{10} alkyl, C_7 - C_{20} aralkyl, or together for a $-(CH_2)_p$ group,
 p is 2 to 5,
 R^{5c} is hydrogen,

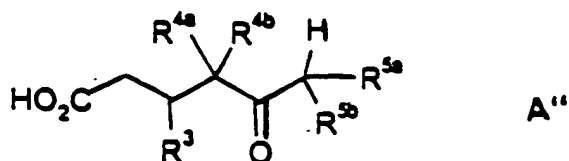
including all stereoisomers as well as their mixtures, as well as the free hydroxyl groups in R^2 and R^3 can be etherified or esterified, the free carbonyl groups in A and R^2 can be ketalized, converted into an enol ether or reduced, as well as the free acid groups in A or can be converted to their salts with bases,

with the exception of the compounds



P = TBS

14. Method for the preparation of compounds having general formula A''



where

R^3 stands for OR^{3a} and

R^{3a} stands for hydrogen or a protective group PG

R^{4a} , R^{4b} are the same or different and stand for hydrogen, $\text{C}_1\text{-C}_{10}$ alkyl, $\text{C}_7\text{-C}_{20}$ aralkyl, or together for a $-(\text{CH}_2)_m$ group,

m is 2 to 5,

R^{5a} , R^{5b} are the same or different and stand for hydrogen, $\text{C}_1\text{-C}_{10}$ alkyl, $\text{C}_7\text{-C}_{20}$ aralkyl, or together for a $-(\text{CH}_2)_p$ group,

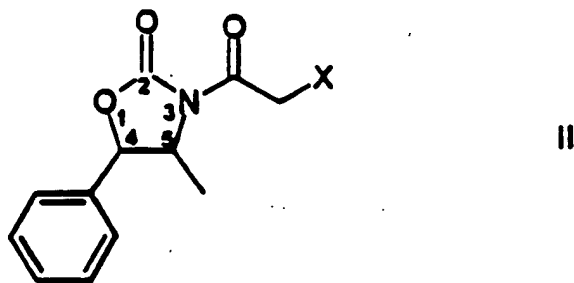
p is 2 to 5,

including all stereoisomers as well as their mixtures

as well as

the free carbonyl groups in A'' can be ketalized,

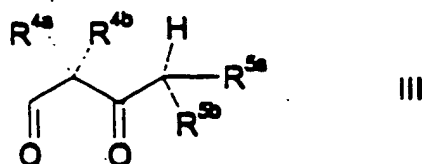
characterized by the fact that a compound having general formula II



where

X is a chlorine or bromine atom, and the 2-oxazolidinone ring has either the (4R,5S)- or the (4S,5R) conformation,

is reacted with a compound having general formula III



where

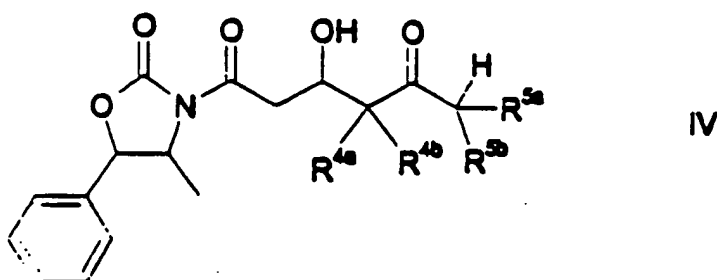
R^{4a} , R^{4b} are the same or different and stand for hydrogen, C_1 - C_{10} alkyl, C_7 - C_{20} aralkyl, or together for a $-(CH_2)_m$ group,

m is 2 to 5,

R^{5a} , R^{5b} are the same or different and stand for hydrogen, C_1 - C_{10} alkyl, C_7 - C_{20} aralkyl, or together for a $-(CH_2)_p$ group,

p is 2 to 5,

to a compound having general formula IV



where

the 2-oxazolidinone ring has the (4R,5S) conformation and the 3' carbon atom has the R conformation or

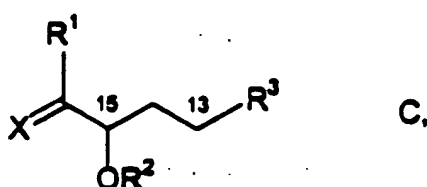
the 2-oxazolidinone ring has the (4S,5R) conformation and the 3' carbon atom has the S conformation,

the 3' hydroxyl group in IV is protected with a protective group PG, the oxazolidinone ring is cleaved off and optionally the protective group PG is cleaved off.

15. Method according to Claim 14, characterized by the fact that the compound having general formula II is reacted in the presence of chromium(II) chloride with a compound having general formula III.

16. Method according to Claim 14 or 15, characterized by the fact that the cleaved-off oxazolidinone ring is recovered in the enantiomerically pure form.

17. Compounds having general formula C,



where

- R^1 stands for hydrogen, C_1 - C_{20} alkyl, aryl, C_7 - C_{20} aralkyl, where all can be substituted,
- R^2 stands for hydrogen or a protective group PG^1 ,
- R^3 stands for a hydroxyl group, halogen, a protected hydroxyl group OPG^2 , a phosphonium halide group $PPh_3^+Hal^-$ (Ph = phenyl; Hal = F, Cl, Br, I), a phosphonate group $P(O)(OQ)_2$ (Q = C_1 - C_{10} alkyl or phenyl) or a phosphine oxide group $P(O)Ph_2$ (Ph = phenyl),
- X stands for an oxygen atom, two alkoxy groups OR^4 , a C_2 - C_{10} alkylene- α,ω -dioxy group, which can be straight-chain or branched, H/OR^5 or a CR^6R^7 group,

where

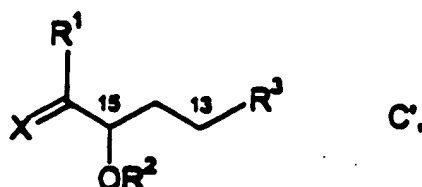
- R^4 stands for a C_1 - C_{20} alkyl group,
- R^5 stands for hydrogen or a protective group PG^3 ,
- R^6, R^7 are the same or different and stand for hydrogen, a C_1 - C_{20} alkyl, aryl, C_7 - C_{20} aralkyl group or R^6 and R^7 together with the methylene carbon atom stand for a 5- to 7-membered carbocyclic ring,

where one cannot have the following at the same time:

- R^1 a methyl group, R^2 a tert.-butyldimethylsilyl group or benzyl group, R^3 an O-tert.-butyldimethylsilyl group and X a (2-methylthiazol-4-yl)methylene group or
- R^1 a methyl group, R^2 a tert.-butyldimethylsilyl group, R^3 a triphenylphosphonium iodide group and X an (2-methylthiazol-4-yl)methylene group.

18. Compounds according to general formula C according to Claim 17, characterized by the fact that R^1 stands for a hydrogen atom, an optionally substituted C_1 - C_4 alkyl group, a phenyl group optionally substituted with 1 to 3 groups, selected from the group of substituents of halogen, free hydroxyl group or protected hydroxyl group OPG⁴, C_1 - C_4 alkyl, azido, nitro, nitrile, amino (NH_2).
19. Compounds having general formula C according to Claim 17, characterized by the fact that X stands for an oxygen atom.
20. Compounds having general formula C according to Claim 17, characterized by the fact that the aryl group that stands for R^6 and/or R^7 is a phenyl group optionally substituted with 1 to 3 groups selected from the group of substituents of halogen, free hydroxyl group or protected hydroxyl group OPG⁵, C_1 - C_4 alkyl, azido, nitro, nitrile, amino (NH_2), or for a 5- or 6-membered heteroaryl group, optionally substituted with 1 to 2 C_1 to C_4 alkyl groups.
21. Compounds having general formula C according to Claim 20, characterized by the fact that the aryl group which stands for R^6 and/or R^7 is selected from the group of 2-, 3-furanyl, 2-, 3-, 4-pyridinyl-, 2-, 4-, 5-thiazolyl, 2-, 4- and 5-imidazolyl group, which is optionally substituted by 1 or 2 C_1 - C_4 alkyl groups.
22. Compounds having general formula C according to Claim 17, characterized by the fact that the protective groups PG¹, PG² and PG³ are selected from the group of substituents of methoxymethyl, methoxyethyl, ethoxyethyl, tetrahydropyranyl, tetrahydrofuranyl, trimethylsilyl, triethylsilyl, tert.-butyldimethylsilyl, tert.-butyldiphenylsilyl, tribenzylsilyl, triisopropylsilyl, benzyl, para-nitrobenzyl, para-methoxybenzyl, formyl, acetyl, propionyl, isopropionyl, pivalyl, butyryl- or benzoyl group.

23. Compounds according to Claim 18, characterized by the fact that the protective group PG⁴ is selected from the group of substituents of methoxymethyl, methoxyethyl, ethoxyethyl, tetrahydropyranyl, tetrahydrofuranyl, trimethylsilyl, triethylsilyl, tert.-butyldimethylsilyl, tert.-butyldiphenylsilyl, tribenzylsilyl, triisopropylsilyl, benzyl, para-nitrobenzyl, para-methoxybenzyl, formyl, acetyl, propionyl, isopropionyl, pivalyl, butyryl or benzoyl.
24. Compounds according to Claim 20, characterized by the fact that the protective group PG⁵ is selected from the group of substituents methoxymethyl, methoxyethyl, ethoxyethyl, tetrahydropyranyl, tetrahydrofuranyl, trimethylsilyl, triethylsilyl, tert.-butyldimethylsilyl, tert.-butyldiphenylsilyl, tribenzylsilyl, triisopropylsilyl, benzyl, para-nitrobenzyl, para-methoxybenzyl, formyl, acetyl, propionyl, isopropionyl, pivalyl, butyryl or benzoyl.
25. Compounds according to Claim 22, characterized by the fact that the protective group PG¹ is a tert.-butyldiphenylsilyl, tert.-butyldimethylsilyl or triisopropylsilyl group.
26. Compounds according to Claim 22, characterized by the fact that the protective group PG² is a tert.-butyldimethylsilyl, acetyl, benzoyl, benzyl or tetrahydropyranyl group.
27. Method for the preparation of the compounds having general formula C'



where

- R¹ stands for hydrogen, C₁-C₂₀ alkyl, aryl, C₇-C₂₀ aralkyl, all of which may be substituted,
- R² stands for hydrogen or a protective group PG¹,
- R³ stands for a hydroxyl group, halogen, a protected hydroxyl group OPG², a phosphonium halide group PPh₃⁺Hal⁻ (Ph = phenyl; Hal = F, Cl, Br, I), a phosphonate group (P(O)(OQ)₂ (Q = C₁-C₁₀ alkyl or phenyl) or a phosphine oxide group (P(O)Ph₂ (Ph = phenyl),

X stands for an oxygen atom, two alkoxy groups OR^4 , a C_2-C_{10} alkylene- α,ω -dioxy group, which can be straight-chain or branched, H/OR^5 or a CR^6R^7 group,

where

R^4 stands for a C_1-C_{20} alkyl group,

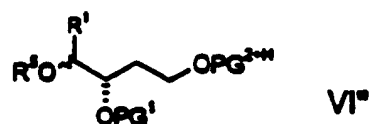
R^5 stands for hydrogen or a protective group PG^3 ,

R^6, R^7 are the same or different and stand for hydrogen, a C_1-C_{20} alkyl, aryl, C_7-C_{20} aralkyl group or R^6 and R^7 together with the methylene carbon atom stand for a 5- to 7-membered carbocyclic ring,

characterized by the fact that L-(-)-malic acid, D-(+)-malic acid or racemic malic acid is used as starting material.

28. Method according to Claim 27, characterized by the fact that L-(-)-malic acid or D-(+)-malic acid is used.

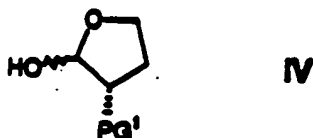
29. Intermediate compounds having general formula VI^a



where

R^1 , PG^1 and R^5 have the meaning given in general formula C and PG^{2+H} stands for a hydrogen atom or a protective group PG^2 .

30. Method for the preparation of compounds having the general formula VI^a according to Claim 29, characterized by the fact that to a compound having general formula IV



where

PG¹ has the meaning given in general formula C,

an organometallic compound having the following general formula is added with opening of the lactol ring



where R¹ has the meaning given in general formula C' and
Y stands for an alkali metal atom or MZ, where M is a divalent metal atom
and Z is a halogen atom,

and then, optionally,

the primary hydroxyl group is protected with a protective group PG² and optionally
the secondary hydroxyl group is protected with a protective group PG³.

BY

PCT
WELTORGANISATION FÜR GEISTIGES EIGENTUM
Internationales Büro
INTERNATIONALE ANMELDUNG VERÖFFENTLICHT NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE
INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS (PCT)

(51) Internationale Patentklassifikation ⁶ : C07D 313/00, 493/04, C07C 59/185, A61K 31/335 // (C07D 493/04, 313:00, 303:00)	A2	(11) Internationale Veröffentlichungsnummer: WO 99/07692 (43) Internationales Veröffentlichungsdatum: 18. Februar 1999 (18.02.99)
--	-----------	---

(21) Internationales Aktenzeichen: **PCT/EP98/05064**

(22) Internationales Anmeldedatum: **10. August 1998 (10.08.98)**

(30) Prioritätsdaten:

197 35 574.9	9. August 1997 (09.08.97)	DE
197 35 575.7	9. August 1997 (09.08.97)	DE
197 35 578.1	9. August 1997 (09.08.97)	DE
197 48 928.1	24. Oktober 1997 (24.10.97)	DE
197 49 717.9	31. Oktober 1997 (31.10.97)	DE
197 51 200.3	13. November 1997 (13.11.97)	DE
198 13 821.0	20. März 1998 (20.03.98)	DE

(71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten ausser US): **SCHERING AKTIENGESELLSCHAFT [DE/DE]; Müllerstrasse 178, D-13353 Berlin (DE).**

(72) Erfinder; und

(75) Erfinder/Anmelder (nur für US): **KLAR, Ulrich [DE/DE]; Isegrimsteig 8a, D-13503 Berlin (DE). SCHWEDE, Wolfgang [DE/DE]; Klosterheider Weg 35, D-13467 Berlin (DE). SKUBALLA, Werner [DE/DE]; Matternsburger Weg 12, D-13465 Berlin (DE). BUCHMANN, Bernd [DE/DE]; Erdmannstrasse 44, D-16540 Hohen Neuendorf (DE).**

SCHIRNER, Michael [DE/DE]; Eichenstrasse 51, D-13156 Berlin (DE).

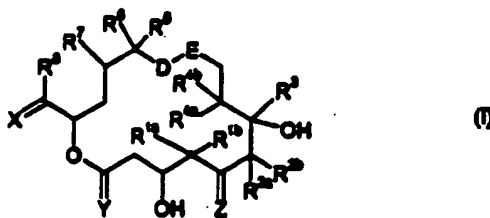
(81) Bestimmungsstaaten: AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, CA, CH, CN, CU, CZ, DK, EE, ES, FI, GB, GE, GH, GM, HU, ID, IL, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MD, MG, MK, MN, MW, MX, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZW, ARIPO Patent (GH, GM, KE, LS, MW, SD, SZ, UG, ZW), eurasisches Patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), europäisches Patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), OAPI Patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Veröffentlicht

Ohne internationalen Recherchenbericht und erneut zu veröffentlichen nach Erhalt des Berichts.

(54) Title: **NEW EPOTHILONE DERIVATIVES, METHOD FOR PRODUCING SAME AND THEIR PHARMACEUTICAL USE**

(54) Bezeichnung: **NEUE EPOTHILON-DERIVATE, VERFAHREN ZU DEREN HERSTELLUNG UND IHRE PHARMAZEUTISCHE VERWENDUNG**



(57) Abstract

The invention relates to new epothilone derivatives of the general formula (I), in which the substituents Y, Z, R^{2a}, R^{2b}, R^{4a}, R^{4b}, D-E, R⁵, R⁶, R⁷, R⁸ and X have the meanings assigned to them in the description. The new compounds interact with tubulin by stabilizing formed microtubuli. They are capable of influencing cell division in a phase-specific manner and are suitable for the treatment of malignant tumours, such as ovarian, gastric, colon, breast, lung, head and neck carcinoma, adenocarcinoma, malignant melanoma, and acute lymphocytic and myelocytic leukaemia. They are also suited for anti-angiogenesis therapy and for the treatment of chronic inflammatory diseases (psoriasis, arthritis). To prevent uncontrolled cell growth on, and for better tolerability of, medical implants, the derivatives can be introduced into or applied to polymeric materials. The compounds provided for in the invention can be used alone or, to achieve additive or synergistic effects, in combination with other principles and substance categories used in tumour therapy.

(57) Zusammenfassung

Die vorliegende Erfindung betrifft die neuen Epothilon-Derivate der allgemeinen Formel (I), worin die Substituenten Y, Z, R^{2a}, R^{2b}, R³, R^{4a}, R^{4b}, D-E, R⁵, R⁶, R⁷, R⁸ und X die in der Beschreibung näher angegebenen Bedeutungen haben. Die neuen Verbindungen interagieren mit Tubulin, indem sie gebildete Mikrotubuli stabilisieren. Sie sind in der Lage, die Zellteilung phasenspezifisch zu beeinflussen und sind zur Behandlung maligner Tumoren geeignet, beispielsweise Ovarial-, Magen-, Colon-, Adeno-, Brust-, Lungen-, Kopf- und Nacken-Karzinome, malignes Melanom, akute lymphozytäre und myelocytäre Leukämie. Außerdem sind sie zur Anti-Angiogenese-Therapie sowie zur Behandlung chronischer entzündlicher Erkrankungen (Psoriasis, Arthritis) geeignet. Zur Vermeidung unkontrollierter Zellwucherungen an sowie der besseren Verträglichkeit von medizinischen Implantaten lassen sie sich in polymere Materialien auf- bzw. einbringen. Die erfindungsgemäßen Verbindungen können alleine oder zur Erzielung additiver oder synergistischer Wirkungen in Kombination mit weiteren in der Tumorthherapie anwendbaren Prinzipien und Substanzklassen verwendet werden.

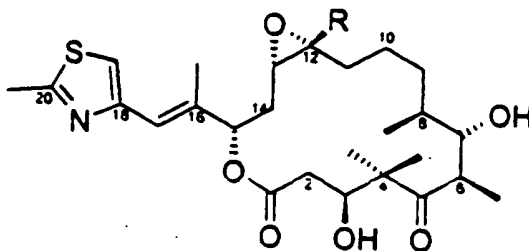
LEDIGLICH ZUR INFORMATION

Codes zur Identifizierung von PCT-Vertragstaaten auf den Kopfbögen der Schriften, die internationale Anmeldungen gemäss dem PCT veröffentlichen.

AL	Albanien	ES	Spanien	LS	Lesotho	SI	Slowenien
AM	Armenien	FI	Finnland	LT	Litauen	SK	Slowakei
AT	Österreich	FR	Frankreich	LU	Luxemburg	SN	Senegal
AU	Australien	GA	Gabun	LV	Lettland	SZ	Swasiland
AZ	Aserbaidschan	GB	Vereinigtes Königreich	MC	Monaco	TD	Tschad
BA	Bosnien-Herzegowina	GE	Georgien	MD	Republik Moldau	TG	Togo
BB	Barbados	GH	Ghana	MG	Madagaskar	TJ	Tadschikistan
BE	Belgien	GN	Gambia	MK	Die ehemalige jugoslawische Republik Mazedonien	TM	Türkmenistan
BF	Burkina Faso	GR	Griechenland	ML	Mali	TR	Türkei
BG	Bulgarien	HU	Ungarn	MN	Mongolei	TT	Trinidad und Tobago
BJ	Benin	IE	Irland	MR	Mauritanien	UA	Ukraine
BR	Brasilien	IL	Israel	MW	Malawi	UG	Uganda
BY	Belarus	IS	Island	MX	Mexiko	US	Vereinigte Staaten von Amerika
CA	Kanada	IT	Italien	NE	Niger	UZ	Usbekistan
CF	Zentralafrikanische Republik	JP	Japan	NL	Niederlande	VN	Vietnam
CG	Kongo	KE	Kenia	NO	Norwegen	YU	Jugoslawien
CH	Schweiz	KG	Kirgisistan	NZ	Neuseeland	ZW	Zimbabwe
CI	Côte d'Ivoire	KP	Demokratische Volksrepublik Korea	PL	Polen		
CM	Kamerun	KR	Republik Korea	PT	Portugal		
CN	China	KZ	Kasachstan	R	Rumänien		
CU	Kuba	LC	St. Lucia	RU	Russische Föderation		
CZ	Tschechische Republik	LI	Liechtenstein	SD	Sudan		
DE	Deutschland	LK	Sri Lanka	SE	Schweden		
DK	Dänemark	LR	Liberia	SG	Singapur		
EE	Estland						

N u Epothilon-D rivat , V rfahr n zu deren H rstellung und ihre pharmazeutisch V rwendung

Von Höfle et al. wird die cytotoxische Wirkung der Naturstoffe Epothilon A (R = Wasserstoff) und Epothilon B (R = Methyl)



Epothilon A (R = H), Epothilon B (R=CH₃)

z.B. in Angew. Chem. 1996, 108, 1671-1673, beschrieben. Wegen der in-vitro-Selektivität gegenüber Brust- und Darmzelllinien und ihrer im Vergleich zu Taxol deutlich höheren Aktivität gegen P-Glycoprotein-bildende, multiresistente Tumorzellen sowie ihre gegenüber Taxol verbesserten physikalischen Eigenschaften, z.B. eine um den Faktor 30 höhere Wasserlöslichkeit, ist diese neuartige Strukturklasse für die Entwicklung eines Arzneimittels zur Therapie maligner Tumoren besonders interessant.

Die Naturstoffe sind sowohl chemisch als auch metabolisch für eine Arzneimittelentwicklung nicht ausreichend stabil. Zur Beseitigung dieser Nachteile sind Modifikationen an dem Naturstoff nötig. Derartige Modifikationen sind nur auf totalsynthetischem Wege möglich und setzen Synthesestrategien voraus, die eine breite Modifikation des Naturstoffes ermöglichen. Ziel der Strukturveränderungen ist es auch, die therapeutische Breite zu erhöhen. Dies kann durch eine Verbesserung der Selektivität der Wirkung und/oder eine Reduktion unerwünschter toxischer Nebenwirkungen und/oder eine Erhöhung der Wirkstärke erfolgen.

Die Totalsynthese von Epothilon A ist von Schinzer et al. in Chem. Eur. J. 1996, 2, No. 11, 1477-1482 und in Angew. Chem. 1997, 109, Nr. 5, S. 543-544) beschrieben.

Epothilon-Derivate wurden bereits von Höfle et al. in der WO 97/19086 beschrieben. Diese Derivate wurden ausgehend vom natürlichen Epothilon A oder B hergestellt.

Eine weitere Synthese von Epothilon und Epothilonderivaten wurde von Nicolaou et al. in Angew. Chem. 1997, 109, Nr. 1/2, S. 170 - 172 beschrieben. Die Synthesen von Epothilon A und B und einiger Epothilon-Analoga wurde in Nature, Vol. 387, 1997, S. 268-272, die Synthese von Epothilon A und seinen Derivaten in J. Am. Chem. Soc., Vol. 119, No. 34, 1997, S. 7960 - 7973 sowie die Synthesen von Epothilon A und B und einiger Epothilon-

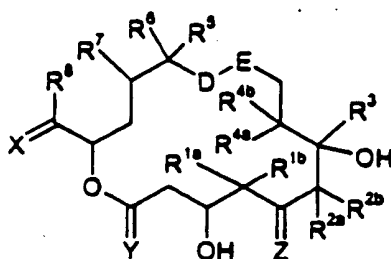
Analoga in J. Am. Chem. Soc., Vol. 119, No. 34, 1997, S. 7974 - 7991 ebenfalls von Nicolaou et al. beschrieben.

Ebenfalls Nicolaou et al. beschreiben in Angew. Chem. 1997, 109, Nr. 19, S. 2181-2187 die Herstellung von Epothilon A-Analoga mittels kombinatorischer Festphasensynthese.

5 Auch einige Epothilon B-Analoga sind dort beschrieben.

Die Aufgabe der vorliegenden Erfindung besteht darin, neue Epothilon-Derivate zur Verfügung zu stellen, die sowohl chemisch als auch metabolisch für eine Arzneimittelentwicklung ausreichend stabil sind und die hinsichtlich ihrer therapeutischen Breite, ihrer Selektivität der Wirkung und/oder unerwünschter toxischer Nebenwirkungen und/oder ihrer Wirkstärke den natürlichen Derivaten überlegen sind.

Die vorliegende Erfindung beschreibt die neuen Epothilon-Derivate der allgemeinen Formel I.



1.

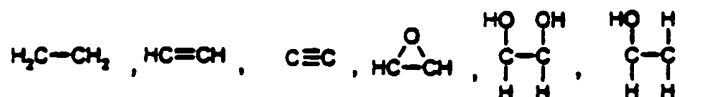
worin

20 R^{1a}, R^{1b} gleich oder verschieden sind und Wasserstoff, C₁-C₁₀-Alkyl, Aryl, C₇-C₂₀-Aralkyl, oder gemeinsam eine -(CH₂)_m-Gruppe mit m = 2, 3, 4 oder 5.

R2a, R2b gleich oder verschieden sind und Wasserstoff, C₁-C₁₀-Alkyl, Aryl, C₇-C₂₀-Aralkyl oder gemeinsam eine -(CH₂)_n-Gruppe mit n = 2, 3, 4 oder 5, wobei, falls -D- für -CH₂-CH₂- oder Y für ein Sauerstoffatom steht, R2a / R2b nicht Wasserstoff / Methyl sein können.

25 **R³** **Wasserstoff, C₁-C₁₀-Alkyl, Aryl, C₇-C₂₀-Aralkyl,**

R4a, R4b gleich oder verschieden sind und Wasserstoff, C₁-C₁₀-Alkyl, Aryl, C₇-C₂₀-Aralkyl oder gemeinsam eine -(CH₂)_p-Gruppe mit p = 2, 3, 4 oder 5,



D-E **eine Gruppe**

30 R⁵ Wasserstoff, C₁-C₁₀-Alkyl, Aryl, C₇-C₂₀-Aralkyl,

R^6, R^7 je in Wasserstoffatom, gemeinsam eine zusätzliche Bindung oder ein Sauerstoffatom,

R^8 Wasserstoff, C_1 - C_{20} -Alkyl, Aryl, C_7 - C_{20} -Aralkyl, die alle substituiert sein können,

5 X ein Sauerstoffatom, zwei Alkoxygruppen OR^{23} , eine C_2 - C_{10} -Alkyl- α, ω -dioxygruppe, die geradkettig oder verzweigt sein kann, H/OR^9 oder eine Gruppierung $CR^{10}R^{11}$,

wobei

R^{23} für einen C_1 - C_{20} -Alkylrest,

10 R^9 für Wasserstoff oder eine Schutzgruppe PG^X ,

R^{10}, R^{11} gleich oder verschieden sind und für Wasserstoff,

einen C_1 - C_{20} -Alkyl-, Aryl-, C_7 - C_{20} -Aralkylrest oder

R^{10} und R^{11} zusammen mit dem Methylenkohlen-

stoffatom gemeinsam für einen 5- bis 7-gliedrigen

15 carbocyclischen Ring

stehen,

Y ein Sauerstoffatom oder zwei Wasserstoffatome,

Z ein Sauerstoffatom oder H/OR^{12} ,

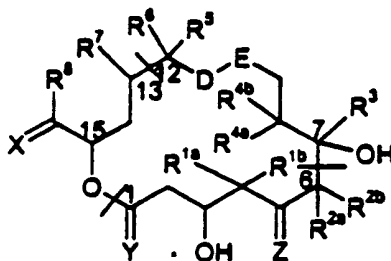
wobei

20 R^{12} Wasserstoff oder eine Schutzgruppe PG^Z

ist,

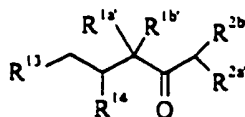
bedeuten.

25 Die Darstellung der neuen Epothilon-Derivate basiert auf der Verknüpfung dreier Teilfragmente A, B und C. Die Schnittstellen liegen wie in der allgemeinen Formel I' angedeutet.



I'

A bedeutet ein C1-C6-Fragment (Epothilon-Zählweise) der allgemeinen Formel



A,

5 worin

R1a', R1b', R2a' und R2b' die bereits für R1a, R1b, R2a und R2b genannten Bedeutungen haben und

R13 CH₂OR^{13a}, CH₂-Hal, CHO, CO₂R^{13b}, COHal,

R14 Wasserstoff, OR^{14a}, Hal, OSO₂R^{14b},

10 R13a, R14a Wasserstoff, SO₂-Alkyl, SO₂-Aryl, SO₂-Aralkyl oder gemeinsam eine (CH₂)_o-Gruppe oder gemeinsam eine CR^{15a}R^{15b}-Gruppe,

R13b, R14b Wasserstoff, C₁-C₂₀-Alkyl, Aryl, C₇-C₂₀-Aralkyl,

R15a, R15b gleich oder verschieden sind und Wasserstoff, C₁-C₁₀-Alkyl, Aryl, C₇-C₂₀-Aralkyl, oder gemeinsam eine -(CH₂)_q-Gruppe,

15 Hal Halogen,

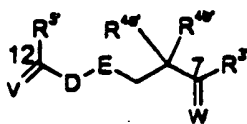
o 2 bis 4,

q 3 bis 6,

einschließlich aller Stereoisomeren sowie deren Gemische bedeuten sowie

20 freie Hydroxylgruppen in R¹³ und R¹⁴ verethert oder verestert, freie Carbonylgruppen in A und R¹³ ketalisiert, in einen Enolether überführt oder reduziert sowie frei Säuregruppen in A in deren Salze mit Basen überführt sein können.

25 B steht für ein C7-C12-Fragment (Epothilon-Zählweise) der allgemeinen Formel



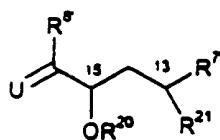
B

worin

30 R3', R4a', R4b' und R5' die bereits für R3, R4a, R4b und R5 g nannt n Bedeutung n haben, und

- V ein Sauerstoffatom, zwei Alkoxygruppen OR¹⁷, ein C₂-C₁₀-Alkylen-
 α,ω -dioxygruppe, die geradkettig oder verzweigt sein kann oder H/OR¹⁶,
 W ein Sauerstoffatom, zwei Alkoxygruppen OR¹⁹, eine C₂-C₁₀-Alkylen-
 α,ω -dioxygruppe, die geradkettig oder verzweigt sein kann oder H/OR¹⁸,
 5 R¹⁶, R¹⁸ unabhängig voneinander Wasserstoff oder eine Schutzgruppe PG¹
 R¹⁷, R¹⁹ unabhängig voneinander C₁-C₂₀-Alkyl,
 bedeuten.

- 10 C steht für ein C₁₃-C₁₆-Fragment (Epothilon-Zählweise) der allgemeinen Formel



- worin
 R^{8'} die bereits in der allgemeinen Formel I für R⁸ genannte Bedeutung hat und
 15 R^{7'} ein Wasserstoffatom,
 R²⁰ ein Wasserstoffatom oder eine Schutzgruppe PG²
 R²¹ eine Hydroxygruppe, Halogen, eine geschützte Hydroxygruppe OPG³,
 ein Phosphoniumhalogenidrest PPh₃⁺Hal⁻ (Ph = Phenyl; Hal = F, Cl, Br, I), ein
 Phosphonatrest P(O)(OQ)₂ (Q = C₁-C₁₀-Alkyl oder Phenyl) oder ein Phosphinoxidrest
 20 P(O)Ph₂ (Ph = Phenyl),
 U ein Sauerstoffatom, zwei Alkoxygruppen OR²³, eine C₂-C₁₀-Alkylen-
 α,ω -dioxygruppe, die geradkettig oder verzweigt sein kann, H/OR⁹ oder eine
 Gruppierung CR¹⁰R¹¹,
 wobei
 25 R²³ für einen C₁-C₂₀-Alkylrest,
 R⁹ für Wasserstoff oder eine Schutzgruppe PG³,
 R¹⁰, R¹¹ gleich oder verschieden sind und für Wasserstoff,
 einen C₁-C₂₀-Alkyl-, Aryl-, C₇-C₂₀-Aralkylrest oder
 R¹⁰ und R¹¹ zusammen mit dem Methylenkohlen-
 30 stoffatom gemeinsam für einen 5- bis 7-gliedrigen
 carbocyclischen Ring
 stehen,
 bedeuten.

Als Alkylgruppen R^{1a}, R^{1b}, R^{2a}, R^{2b}, R³, R⁴, R⁵, R⁸, R⁹, R¹⁰, R¹¹, R¹², R^{13b}, R^{14b}, R^{15a}, R^{15b}, R¹⁷ und R²³ sind gerad- oder verzweigt-kettige Alkylgruppen mit 1-20 Kohlenstoffatomen zu betrachten, wie beispielsweise Methyl, Ethyl, Propyl, Isopropyl, Butyl, Isobutyl, tert.-Butyl, Pentyl, Isopentyl, Neopentyl, Heptyl, Hexyl, Decyl.

Die Alkylgruppen R^{1a}, R^{1b}, R^{2a}, R^{2b}, R³, R⁴, R⁵, R⁸, R⁹, R¹⁰, R¹¹, R¹², R^{13b}, R^{14b}, R^{15a}, R^{15b}, R¹⁷ und R²³ können perfluoriert oder substituiert sein durch 1-5 Halogenatome, Hydroxygruppen, C₁-C₄-Alkoxygruppen, C₆-C₁₂-Arylgruppen (die durch 1-3 Halogenatome substituiert sein können).

Als Arylreste R^{1a}, R^{1b}, R^{2a}, R^{2b}, R³, R⁴, R⁵, R⁸, R⁹, R¹⁰, R¹¹, R¹², R^{13b}, R^{14b}, R^{15a} und R^{15b} kommen substituierte und unsubstituierte carbocyclische oder heterocyclische Reste mit einem oder mehreren Heteroatomen wie z.B. Phenyl, Naphthyl, Furyl, Thienyl, Pyridyl, Pyrazolyl, Pyrimidinyl, Oxazolyl, Pyridazinyl, Pyrazinyl, Chinolyl, Thiazolyl, die einfach oder mehrfach substituiert sein können durch Halogen, OH, O-Alkyl, CO₂H, CO₂-Alkyl, -NH₂, -NO₂, -N₃, -CN, C₁-C₂₀-Alkyl, C₁-C₂₀-Acyl, C₁-C₂₀-Acyloxy-Gruppen, in Frage. Heteroatome in den Heteroarylresten können oxidiert sein; so kann beispielsweise der Thiazolring in Form des N-Oxids vorliegen.

Die Aralkylgruppen in R^{1a}, R^{1b}, R^{2a}, R^{2b}, R³, R⁴, R⁵, R⁸, R⁹, R¹⁰, R¹¹, R¹², R^{13b}, R^{14b}, R^{15a} und R^{15b} können im Ring bis 14 C-Atome, bevorzugt 6 bis 10 und in der Alkylkette 1 bis 8, bevorzugt 1 bis 4 Atome enthalten. Als Aralkylreste kommen beispielsweise in Betracht Benzyl, Phenylethyl, Naphthylmethyl, Naphthylethyl, Furylmethyl, Thienylethyl, Pyridylpropyl. Die Ringe können einfach oder mehrfach substituiert sein durch Halogen, OH, O-Alkyl, CO₂H, CO₂-Alkyl, -NO₂, -N₃, -CN, C₁-C₂₀-Alkyl, C₁-C₂₀-Acyl, C₁-C₂₀-Acyloxy-Gruppen.

Die in X in der allgemeinen Formel I enthaltenen Alkoxygruppen sollen jeweils 1 bis 20 Kohlenstoffatome enthalten, wobei Methoxy-, Ethoxy-, Propoxy-, Isopropoxy- und t-Butyloxygruppen bevorzugt sind.

Als Vertreter für die Schutzgruppen PG sind Alkyl- und/oder Aryl-substituiertes Silyl, C₁-C₂₀-Alkyl, C₄-C₇-Cycloalkyl, das im Ring zusätzlich ein Sauerstoffatom enthalten kann, Aryl, C₇-C₂₀-Aralkyl, C₁-C₂₀-Acyl sowie Aroyl zu nennen.

Als Alkyl-, Silyl- und Acylreste für die Schutzgruppen PG kommen die dem Fachmann bekannten Reste in Betracht. Bevorzugt sind aus den entsprechenden Alkyl- und Silylethern leicht abspaltbare Alkyl- bzw. Silylreste, wie beispielsweise der Methoxymethyl-, Methoxyethyl-, Ethoxyethyl-, Tetrahydropyranyl-, Tetrahydrofuran-, Trimethylsilyl-, Triethylsilyl-, tert.-Butyldimethylsilyl-, tert.-Butyldiphenylsilyl-, Tribenzylsilyl-, Triisopropylsilyl-, Benzyl, para-Nitrobenzyl-, para-Methoxybenzyl-Rest sowie Alkylsulfonyl- und Arylsulfonylreste. Als Acylreste kommen z.B. Formyl, Acetyl, Propionyl, Isopropionyl, Pivalyl-, Butyryl oder Benzoyl, die mit Amino- und/oder Hydroxygruppen substituiert sein können, in Frage.

Die Acylgruppen PG^x bzw. PG^z in R⁹ und R¹² können 1 bis 20 Kohlenstoffatome enthalten, wobei Formyl-, Acetyl-, Propionyl-, Isopropionyl und Pivalylgruppen bevorzugt sind.

- 5 Der Index m in der aus R^{1a} und R^{1b} gebildeten Alkylengruppe steht vorzugsweise für 2, 3 oder 4.

Die für X mögliche C₂-C₁₀-Alkylen- α,ω -dioxygruppe ist vorzugsweise eine Ethylenketal- oder Neopentylketalgruppe.

10

Die Substituenten können in den Verbindungen der allgemeinen Formel I so gewählt sein, daß

- 15 Y, Z, R^{1a}, R^{1b}, R^{2a} und R^{2b} alle die in der allgemeinen Formel I angegebenen Bedeutungen haben können, und der Rest des Moleküls identisch ist mit dem natürlich vorkommenden Epothilon A oder B, oder

- 20 R³, R^{4a}, R^{4b}, D-E, R⁵, R⁶ und R⁷ alle die in der allgemeinen Formel I angegebenen Bedeutungen haben können, und der Rest des Moleküls identisch ist mit dem natürlich vorkommenden Epothilon A oder B, oder

- 25 R⁶, R⁷, R⁸ und X alle die in der allgemeinen Formel I angegebenen Bedeutungen haben können, und der Rest des Moleküls identisch ist mit dem natürlich vorkommenden Epothilon A oder B oder

- Y, Z, R^{1a}, R^{1b}, R^{2a}, R^{2b}, R³, R^{4a}, R^{4b}, D-E, R⁵, R⁶ und R⁷ alle die in der allgemeinen Formel I angegebenen Bedeutungen haben können, und der Rest des Moleküls identisch ist mit dem natürlich vorkommenden Epothilon A oder B oder

30

Y, Z, R^{1a}, R^{1b}, R^{2a}, R^{2b}, R⁶, R⁷, R⁸ und X alle die in der allgemeinen Formel I angegebenen Bedeutungen haben können, und der Rest des Moleküls identisch ist mit dem natürlich vorkommenden Epothilon A oder B oder

- 35 R³, R^{4a}, R^{4b}, D-E, R⁵, R⁶, R⁷, R⁸ und X alle die in der allgemeinen Formel I angegebenen Bedeutungen haben können, und der Rest des Moleküls identisch ist mit dem natürlich vorkommenden Epothilon A oder B.

Die nachstehen genannten Verbindungen sind erfindungsgemäß bevorzugt:

(4S,7R,8S,9S,13(Z),16S(E))-4,8-Dihydroxy-7-ethyl-16-(1-methyl-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-1-oxa-5,5,9,13-tetramethyl-cyclohexadec-13-en-2,6-dion
und

5 (4S,7R,8S,9S,13E,16S(E))-4,8-Dihydroxy-7-ethyl-16-(1-methyl-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-1-oxa-5,5,9,13-tetramethyl-cyclohexadec-13-en-2,6-dion

(1S,3S(E),7S,10R,11S,12S,16R)-7,11-Dihydroxy-3-(1-methyl-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-10-ethyl-8,8,12,16-tetramethyl-4,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-
10 5,9-dion und

(1R,3S(E),7S,10R,11S,12S,16S)-7,11-Dihydroxy-3-(1-methyl-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-10-ethyl-8,8,12,16-tetramethyl-4,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-
5,9-dion

15 (1S,3S(E),7S,10R,11S,12S,16S)-7,11-Dihydroxy-3-(1-methyl-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-10-ethyl-8,8,12,16-tetramethyl-4,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-
5,9-dion und

(1R,3S(E),7S,10R,11S,12S,16R)-7,11-Dihydroxy-3-(1-methyl-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-10-ethyl-8,8,12,16-tetramethyl-4,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-
20 5,9-dion

(4S,7S,8R,9S,13Z,16S(E))-4,8-Dihydroxy-7-ethyl-16-(1-methyl-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-1-oxa-5,5,9,13-tetramethyl-cyclohexadec-13-en-2,6-dion und

25 (4S,7S,8R,9S,13E,16S(E))-4,8-Dihydroxy-7-ethyl-16-(1-methyl-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-1-oxa-5,5,9,13-tetramethyl-cyclohexadec-13-en-2,6-dion

(1S,3S(E),7S,10S,11R,12S,16R)-7,11-Dihydroxy-3-(1-methyl-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-10-ethyl-8,8,12,16-tetramethyl-4,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-
5,9-dion und

30 (1R,3S(E),7S,10S,11R,12S,16S)-7,11-Dihydroxy-3-(1-methyl-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-10-ethyl-8,8,12,16-tetramethyl-4,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-
5,9-dion

(1S,3S(E),7S,10S,11R,12S,16R)-7,11-Dihydroxy-3-(1-methyl-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-10-ethyl-8,8,12,16-tetramethyl-4,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-
35 5,9-dion und

(1R,3S(E),7S,10S,11R,12S,16S)-7,11-Dihydroxy-3-(1-methyl-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-10-ethyl-8,8,12,16-tetramethyl-4,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-
5,9-dion

(4S,7R,8S,9S,13(Z),16S(E))-4,8-Dihydroxy-5,5,7,9,13-pentamethyl-16-((3-pyridyl)ethenyl)-1-oxa-cyclohexadec-13-en-2,6-dion und
(4S,7R,8S,9S,13E,16S(E))-4,8-Dihydroxy-5,5,7,9,13-pentamethyl-16-((3-pyridyl)ethenyl)-
5 1-oxa-cyclohexadec-13-en-2,6-dion

(1S,3S(E),7S,10R,11S,12S,16R)-7,11-Dihydroxy-8,8,10,12,16-pentamethyl-3-((3-pyridyl)ethenyl)-4,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion und
(1S,3S(E),7S,10R,11S,12S,16S)-7,11-Dihydroxy-8,8,10,12,16-pentamethyl-3-((3-pyridyl)ethenyl)-4,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion
10

(4S,7R,8S,9S,13(Z),16S(E))-4,8-Dihydroxy-5,5,7,9,13-pentamethyl-16-((4-pyridyl)ethenyl)-1-oxa-cyclohexadec-13-en-2,6-dion und
(4S,7R,8S,9S,13E,16S(E))-4,8-Dihydroxy-5,5,7,9,13-pentamethyl-16-((4-pyridyl)ethenyl)-
15 1-oxa-cyclohexadec-13-en-2,6-dion

(1S,3S(E),7S,10R,11S,12S,16R)-7,11-Dihydroxy-8,8,10,12,16-pentamethyl-3-((4-pyridyl)ethenyl)-4,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion und
(1S,3S(E),7S,10R,11S,12S,16S)-7,11-Dihydroxy-8,8,10,12,16-pentamethyl-3-((4-pyridyl)ethenyl)-4,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion
20

(4S,7R,8S,9S,13(E oder Z),16S(E))-4,8-Dihydroxy-16-(1-methyl-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-1-oxa-7-phenyl-5,5,9,13-tetramethyl-cyclohexadec-13-en-2,6-dion

25 (1(S oder R),3S(E),7S,10R,11S,12S,16R)-7,11-Dihydroxy-3-(1-methyl-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-10-phenyl-8,8,12,16-tetramethyl-4,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion

(1(R oder S),3S(E),7S,10R,11S,12S,16S)-7,11-Dihydroxy-3-(1-methyl-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-10-phenyl-8,8,12,16-tetramethyl-4,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion
30

(4S,7R,8S,9S,13(E oder Z),16S(E))-7-Benzyl-4,8-dihydroxy-16-(1-methyl-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-1-oxa-5,5,9,13-tetramethyl-cyclohexadec-13-en-2,6-dion

35 (1(S oder R),3S(E),7S,10R,11S,12S,16R)-10-Benzyl-7,11-dihydroxy-3-(1-methyl-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-8,8,12,16-tetramethyl-4,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion

(1(R oder S),3S(E),7S,10R,11S,12S,16S)-10-Benzyl-7,11-dihydroxy-3-(1-methyl-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-8,8,10,12,16-tetramethyl-4,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion

5 (4S,7R,8S,9S,13(E oder Z),16S(E))-4,8-Dihydroxy-16-(1-methyl-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-1-oxa-5,5,7,13-tetramethyl-9-trifluormethyl-cyclohexadec-13-en-2,6-dion

10 (1(S oder R),3S(E),7S,10R,11S,12S,16R)-7,11-Dihydroxy-3-(1-methyl-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-8,8,10,16-tetramethyl-12-trifluormethyl-4,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion

15 (1(R oder S),3S(E),7S,10R,11S,12S,16S)-7,11-Dihydroxy-3-(1-methyl-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-8,8,10,16-tetramethyl-12-trifluormethyl-4,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion

(4S,7R,8S,9S,11E/Z,13(E oder Z),16S(E))-4,8-Dihydroxy-16-(1-methyl-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-1-oxa-5,5,7,9,13-pentamethyl-cyclohexadec-11,13-dien-2,6-dion

20 (1(S oder R),3S(E),7S,10R,11S,12S,14E/Z,16R)-7,11-Dihydroxy-3-(1-methyl-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-8,8,10,12,16-pentamethyl-4,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadec-14-en-5,9-dion

25 (1(R oder S),3S(E),7S,10R,11S,12S,14E/Z,16S)-7,11-Dihydroxy-3-(1-methyl-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-8,8,10,12,16-pentamethyl-4,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadec-14-en-5,9-dion

30 (4S,7R,8S,9S,13(E oder Z),16S(E))-4,8-Dihydroxy-16-(1-methyl-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-1-oxa-5,5,7,9,13-pentamethyl-cyclohexadec-13-en-11-in-2,6-dion

(1(S oder R),3S(E),7S,10R,11S,12S,16R)-7,11-Dihydroxy-3-(1-methyl-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-8,8,10,12,16-pentamethyl-4,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadec-14-in-5,9-dion

35 (1(R oder S),3S(E),7S,10R,11S,12S,16S)-7,11-Dihydroxy-3-(1-methyl-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-8,8,10,12,16-pentamethyl-4,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadec-14-in-5,9-dion

(4S,7R,8S,9S,13(E oder Z),16S(E))-4,8-Dihydroxy-16-(1-methyl-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-1-oxa-5,5,7,9-tetramethyl-13-trifluormethyl-cyclohexadec-13-en-2,6-dion

5 (1(S oder R),3S(E),7S,10R,11S,12S,16R)-7,11-Dihydroxy-3-(1-methyl-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-8,8,10,12-tetramethyl-16-trifluormethyl-4,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadeca-5,9-dion

10 (1(R oder S),3S(E),7S,10R,11S,12S,16S)-7,11-Dihydroxy-3-(1-methyl-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-8,8,10,12-tetramethyl-16-trifluormethyl-4,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadeca-5,9-dion

15 (4S,7R,8S,9S,13(E oder Z),16S(E))-4,8-Dihydroxy-16-(1-methyl-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-1-oxa-13-pentafluorethyl-5,5,7,9-tetramethyl-cyclohexadec-13-en-2,6-dion

20 (1(S oder R),3S(E),7S,10R,11S,12S,16R)-7,11-Dihydroxy-3-(1-methyl-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-16-pentafluorethyl-8,8,10,12-tetramethyl-4,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadeca-5,9-dion

(1(R oder S),3S(E),7S,10R,11S,12S,16S)-7,11-Dihydroxy-3-(1-methyl-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-16-pentafluorethyl-8,8,10,12-tetramethyl-4,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadeca-5,9-dion

25 (4S,7R,8S,9S,13(E oder Z),16S(E))-4,8-Dihydroxy-16-(1-methyl-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-1-oxa-5,5-(1,3-trimethylen)-7,9,13-trimethyl-cyclohexadec-13-en-2,6-dion

30 (1(S oder R),3S(E),7S,10R,11S,12S,16R)-7,11-Dihydroxy-3-(1-methyl-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-8,8-(1,3-trimethylen)-10,12,16-trimethyl-4,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadeca-5,9-dion

35 (1(R oder S),3S(E),7S,10R,11S,12S,16S)-7,11-Dihydroxy-3-(1-methyl-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-8,8-(1,3-trimethylen)-10,12,16-trimethyl-4,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadeca-5,9-dion

(4S,7R,8S,9S,11E/Z,13(E oder Z),16S(E))-4,8-Dihydroxy-13-ethyl-16-(1-methyl-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-1-oxa-5,5,7,9-tetramethyl-cyclohexadec-11,13-dien-2,6-dion

(1(S oder R),3S(E),7S,10R,11S,12S,14E/Z,16R)-7,11-Dihydroxy-16-ethyl-3-(1-methyl-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-8,8,10,12-tetramethyl-4,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadec-14-en-5,9-dion

5 (1(R oder S),3S(E),7S,10R,11S,12S,14E/Z,16S)-7,11-Dihydroxy-16-ethyl-3-(1-methyl-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-8,8,10,12-tetramethyl-4,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadec-14-en-5,9-dion

10 (4S,7R,8S,9S,11E/Z,13(E oder Z),16S(E))-4,8-Dihydroxy-16-(1-methyl-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-1-oxa-13-propyl-5,5,7,9-tetramethyl-cyclohexadec-11,13-dien-2,6-dion

(1(S oder R),3S(E),7S,10R,11S,12S,14E/Z,16R)-7,11-Dihydroxy-3-(1-methyl-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-16-propyl-8,8,10,12-tetramethyl-4,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadec-14-en-5,9-dion

15

(1(R oder S),3S(E),7S,10R,11S,12S,14E/Z,16S)-7,11-Dihydroxy-3-(1-methyl-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-16-propyl-8,8,10,12-tetramethyl-4,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadec-14-en-5,9-dion

20 (4S,7R,8S,9S,13(E oder Z),16S(E))-4,8-Dihydroxy-16-(1-methyl-2-(2-pyridyl)ethenyl)-1-oxa-5,5,7,9,13-pentamethyl-cyclohexadec-13-en-2,6-dion

(1(S oder R),3S(E),7S,10R,11S,12S,16R)-7,11-Dihydroxy-3-(1-methyl-2-(2-pyridyl)ethenyl)-8,8,10,12,16-pentamethyl-4,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion

25

(1(R oder S),3S(E),7S,10R,11S,12S,16S)-7,11-Dihydroxy-3-(1-methyl-2-(2-pyridyl)ethenyl)-8,8,10,12,16-pentamethyl-4,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion

30 (4S,7R,8S,9S,13(E oder Z),16S(E))-4,8-Dihydroxy-16-(1-methyl-2-(4-pyridyl)ethenyl)-1-oxa-5,5,7,9,13-pentamethyl-cyclohexadec-13-en-2,6-dion

(1(S oder R),3S(E),7S,10R,11S,12S,16R)-7,11-Dihydroxy-3-(1-methyl-2-(4-pyridyl)ethenyl)-8,8,10,12,16-pentamethyl-4,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion

35 (1(R oder S),3S(E),7S,10R,11S,12S,16S)-7,11-Dihydroxy-3-(1-methyl-2-(4-pyridyl)ethenyl)-8,8,10,12,16-pentamethyl-4,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion

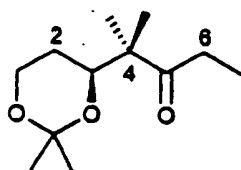
(4S,7R,8S,9S,13(E oder Z),16S(E))-4,8-Dihydroxy-16-(1-methyl-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-5,5,7,9,13-pentamethyl-cyclohexadec-13-en-6-on

(1(S oder R),3S(E),7S,10R,11S,12S,16R)-7,11-Dihydroxy-3-(1-methyl-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-8,8,10,12,16-pentamethyl-4,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadec-9-on

(1(R oder S),3S(E),7S,10R,11S,12S,16S)-7,11-Dihydroxy-3-(1-methyl-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-8,8,10,12,16-pentamethyl-4,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadec-9-on

Darstellung der Teilfragmente A:

Es ist bekannt, daß die Verbindung der folgenden Formel

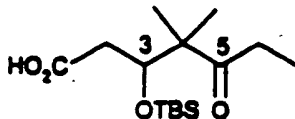


zur Synthese des C1-C6-Fragmentes (Epothilon-Zählweise) von Epothilon A verwendet werden kann (Schinzer et al, Chem. Eur. J. 1996, 2, No. 11, 1477-1482; Schinzer et al., Angew. Chem. 1997, 109, Nr. 5, S. 543-544).

Diese Synthese besitzt den Nachteil, daß die Gesamtausbeute mit 10,5% sehr niedrig, die notwendige Einführung der Chiralität an C-Atom 3 die Synthese eines teuren, chemisch instabilen, in äquimolaren Mengen einzusetzenden und nicht wiedergewinnbaren chiralen Hilfsstoffes erfordert und die damit erzielte optische Induktion mit ca. 80%ee unvollständig ist.

Für eine industriell verwertbare Synthese sind jedoch hohe Ausbeuten und hohe optische Reinheit notwendig.

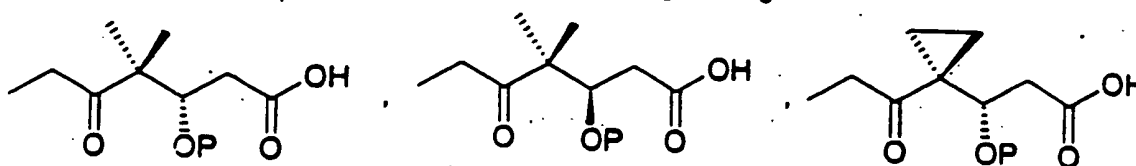
In Angew. Chem. 1997, 109, Nr. 1/2, S. 170 - 172 wird die Synthese eines (C1-C6)-Bausteins mit einer Carboxylgruppe an C-1, der für die Synthese von Epothilon oder Epothilonderivaten verwendet werden kann,



(TBS = *tert*-Butyldimethylsilyl) von Nicolaou et al. beschrieben. Die Stereochemie am C3 wird durch die Reaktion mit dem Brown Reagenz Allylisopinocampheylboran (+)-

lpc2B(allyl) g st u rt; das äquimolar in die Reaktion eingesetzt werden muß und nicht wiedergewinnbar ist.

Ebenso wird die Verwendung dieses Bausteins zur Synthese von Epothilon A und B und einiger Epothilon-Analoga in Nature, Vol. 387, 1997, S. 268-272, zur Synthese von Epothilon A und seinen Derivaten in J. Am. Chem. Soc., Vol. 119, No. 34, 1997, S. 7960 - 7973 sowie zur Synthese von Epothilon A und B und einiger Epothilon-Analoga in J. Am. Chem. Soc., Vol. 119, No. 34, 1997, S. 7974 - 7991 von Nicolaou et al. beschrieben. Ebenfalls von Nicolaou et al. wird in Angew. Chem. 1997, 109, Nr. 19, S. 2181-2187 die Herstellung von Epothilon A-Analoga mittels kombinatorischer Festphasensynthes beschrieben. Aus dieser Fundstelle gehen auch Epothilon B-Analoga hervor. Als C1-C6-Bausteine werden die nachstehenden Verbindungen eingesetzt:



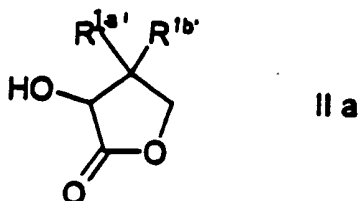
P = TBS

Für eine industriell verwertbare Synthese ist es von Vorteil, wenn die Synthese ohne teure chirale Auxiliare durchgeführt werden kann.

Es bestand daher die Aufgabe, eine geeignete Synthese zu finden, die hohe Ausbeuten ergibt, das gewünschte Produkt in hoher optischer Reinheit ergibt und ohne teure chirale Auxiliare auskommt.

Außerdem sollte die neue Synthese eine breitere Variation von Substituenten in diesem Baustein und somit letztendlich in den daraus herzustellenden Epothilonderivaten zulassen.

Die Teilfragmente (Synthesebausteine) der allgemeinen Formel A lassen sich leicht aus a) einem Pantolacton der allgemeinen Formel IIa

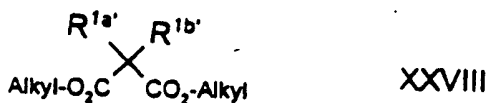


II a

worin

R^{1a'}, R^{1b'} jeweils für eine Methylgruppe stehen
oder

b) einem Malonsäuredialkyl ester der allgemeinen Formel XXVIII



5 worin

10 R^{1a'}, R^{1b'} die in der allgemeinen Formel A angegebene Bedeutung haben, und Alkyl unabhängig voneinander einen C₁-C₂₀-Alkyl-, C₃-C₁₀-Cycloalkyl- oder C₄-C₂₀-Alkylcycloalkylrest bedeuten.

als Ausgangsprodukt herstellen.

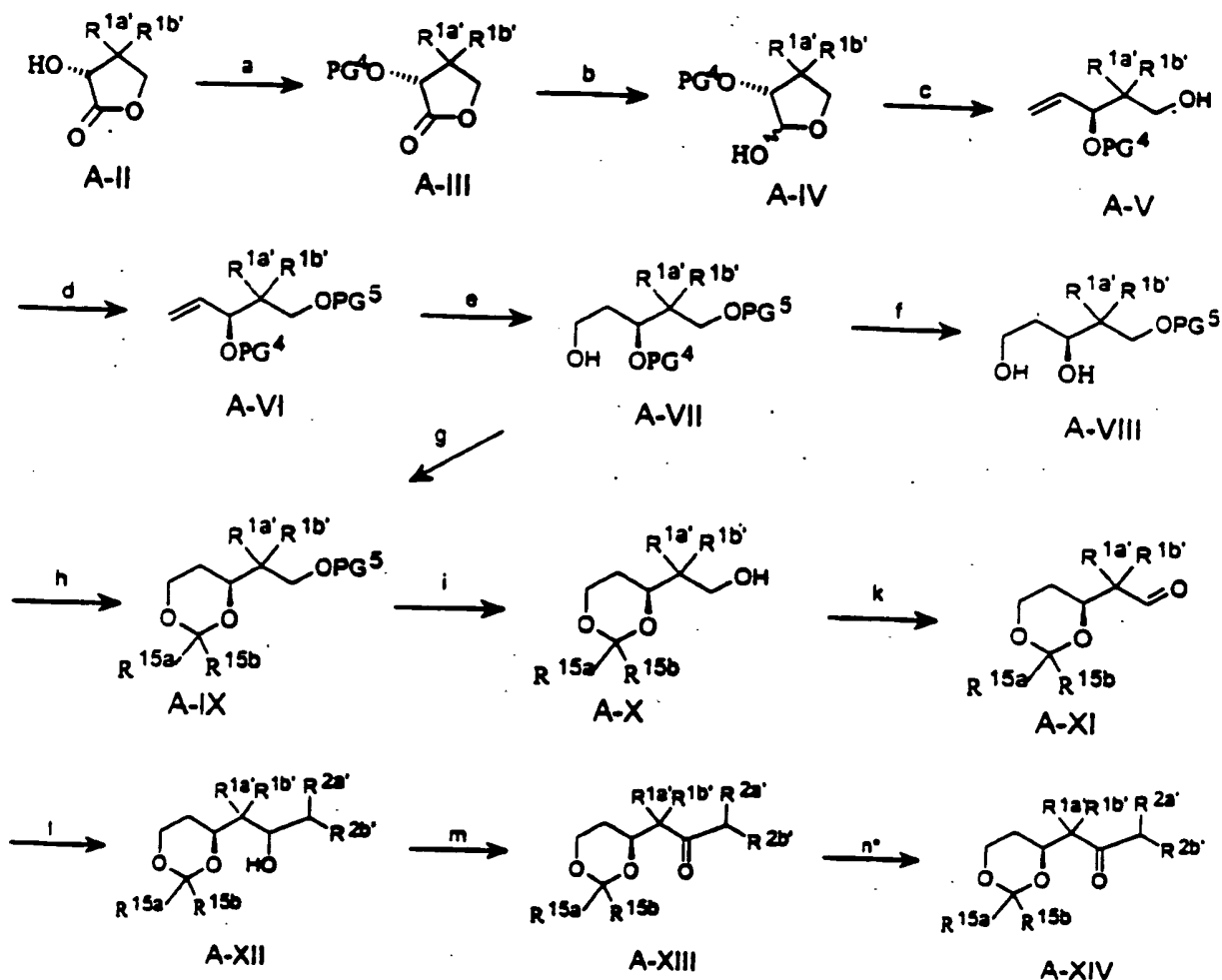
15

Die Teilfragmente A, in denen R^{1a'}=R^{1b'}=Methyl ist, können aus wohlfeilem Pantolacton auf effiziente Weise mit einer optischen Reinheit >98%ee hergestellt werden.

20

Die Synthese wird im folgenden Schema 1 am Beispiel des D-(-)-Pantolactons beschrieben. Aus L-(+)-Pantolacton erhält man die entsprechenden, zu A-II bis A-XIV enantiomeren Verbindungen ent-A-II bis ent-A-XIV und aus racemischem DL-Pantolacton die entsprechenden racemischen Verbindungen rac-A-II bis rac-A-XIV:

Schema 1



*: nur, falls R2a' oder R2b' in A-XIII gleich Wasserstoff ist

Schritt a (A-II \rightarrow A-III):

Die freie Hydroxygruppe des Pantolactons (A-II) wird nach den, dem Fachmann bekannten Methoden geschützt. Als Schutzgruppe PG⁴ kommen die, dem Fachmann bekannten Schutzgruppen wie z.B. der Methoxymethyl-, Methoxyethyl-, Ethoxyethyl-, Tetrahydropyranyl-, Tetrahydrofuranyl-, Trimethylsilyl-, Triethylsilyl-, tert.-Butyldimethylsilyl-, tert.-Butyldiphenylsilyl-, Tribenzylsilyl-, Triisopropylsilyl-, Benzyl-, para-Nitrobenzyl-, para-Methoxybenzyl-, Formyl-, Acetyl-, Propionyl-, Isopropionyl-, Pivalyl-, Butyryl- oder Benzoylrest in Frage.

Eine Übersicht befindet sich z.B. in "Protective Groups in Organic Synthesis" (Theodore W. Greene, John Wiley and Sons).

B bevorzugt sind solche Schutzgruppen, die unter sauren Reaktionsbedingungen gespalten werden können, wie z.B. der Methoxymethyl-, Tetrahydropyranyl-, Tetrahydrofuranyl-, Trimethylsilyl-Rest.

Besonders bevorzugt ist der Tetrahydropyranyl-Rest.

Schritt b (A-III \rightarrow A-IV):

Das geschützte Lacton A-III wird zum Lactol A-IV reduziert. Als Reduktionsmittel eignen sich in ihrer Reaktivität modifizierte Aluminiumhydride wie z.B. Diisobutylaluminiumhydrid. Die Reaktion erfolgt in einem inerten Lösungsmittel wie z.B. Toluol, vorzugsweise bei niedrigen Temperaturen.

Schritt c (A-IV \rightarrow A-V):

Das Lactol A-IV wird unter Erweiterung um ein C-Atom zum Hydroxyolefin A-V geöffnet. Hierzu eignen sich die, dem Fachmann bekannten Methoden wie z.B. die Olefinierung nach Tebbe, die Wittig- oder Wittig/Horner-Reaktion, die Addition einer metallorganischen Verbindung unter Abspaltung von Wasser. Bevorzugt ist die Wittigreaktion unter Verwendung von Methyltriarylphosphoniumhalogeniden wie z.B. Methyltriphenylphosphoniumbromid mit starken Basen wie z.B. n-Butyllithium, Kalium-tert.-butanolat, Natriumethanolat, Natriumhexamethyldisilazan; als Base bevorzugt ist n-Butyllithium.

Schritt d (A-V \rightarrow A-VI):

Die freie Hydroxygruppe in A-V wird nach den, dem Fachmann bekannten Methoden geschützt. Als Schutzgruppe PG⁵ kommen die, dem Fachmann bekannten Schutzgruppen, wie sie schon vorstehend für PG⁴ im Schritt a (A-II \rightarrow A-III) genannt wurden, in Frage.

Bevorzugt sind solche Schutzgruppen, die unter Einwirkung von Fluorid gespalten werden können, wie z.B. der Trimethylsilyl-, tert.-Butyldimethylsilyl-, tert.-Butyldiphenylsilyl-, Tribenzylsilyl-, Triisopropylsilyl-Rest.

Besonders bevorzugt ist der tert.-Butyldimethylsilyl-, der Triisopropylsilyl- und der tert.-Butyldiphenylsilyl-Rest.

Schritt e (A-VI \rightarrow A-VII):

An die Doppelbindung in A-VI wird nach anti-Markovnikov Wasser addiert. Hierzu eignen sich die dem Fachmann bekannten Verfahren wie z.B. die Umsetzung mit Boranen, deren anschließende Oxidation zu den entsprechenden Borsäureestern und deren Verseifung. Als Borane bevorzugt sind z.B. der Boran-Tetrahydrofuran-Komplex, der Boran-Dimethylsulfid-Komplex, 9-Borabicyclo[3.3.1]nonan in einem inerten Lösungsmittel wie beispielsweise Tetrahydrofuran oder Diethylether. Als Oxidationsmittel wird

vorzugsweis Wasserstoffperoxid verwendet, zur Verseifung der Borester vorzugsweise Alkalihydroxid wie z.B. Natriumhydroxid.

Schritt f (A-VI \Rightarrow A-VII):

- 5 Die unter Schritt a) eingeführte Schutzgruppe PG⁴ wird nun nach den dem Fachmann bekannten Verfahren gespalten. Handelt es sich um eine sauer spaltbare Schutzgruppe, so eignen sich für die Spaltung verdünnte Mineralsäuren in wässrig-alkoholischen Lösungen, die Verwendung von katalytischen Mengen Säuren wie z.B. para-Toluolsulfonsäure, para-Toluolsulfonsäure-pyridiniumsalz, Camphersulfonsäure in
10 alkoholischen Lösungen, vorzugsweise in Ethanol oder Isopropanol.

Schritt g (A-VII \Rightarrow A-IX):

- Ein gemeinsamer Schutz beider Alkoholfunktionen des monogeschützten 1.3-Diols in A-VII ist durch direkte Ketalisierung mit einer Carbonylverbindung der allgemeinen Formel
15 R^{15a}-CO-R^{15b}, oder durch Umketalisierung mit einem Ketal der allgemeinen Formeln, R^{15a}-C(OC₂H₅)₂-R^{15b}, R^{15a}-C(OC₂H₄)₂-R^{15b}, R^{15a}-C(OCH₂C(CH₃)₂CH₂O)-R^{15b} worin jeweils R^{15a} und R^{15b} die oben angegebenen Bedeutungen haben, unter Säurekatalyse möglich. Als Säuren eignen sich die bereits unter Schritt f) genannten Säuren, bevorzugt ist die Verwendung von para-Toluolsulfonsäure gegebenenfalls unter
20 Zusatz von Kupfer(II)- oder Kobalt(II)-Salzen wie z.B. Kupfer(II)sulfat.

Schritt h (A-VIII \Rightarrow A-IX):

- Ein Schutz beider Alkoholfunktionen des 1.3-Diols in A-VIII ist durch direkte Ketalisierung mit einer Carbonylverbindung der allgemeinen Formel R^{15a}-CO-R^{15b}, oder durch
25 Umketalisierung mit einem Ketal der allgemeinen Formeln, R^{15a}-C(OC₂H₅)₂-R^{15b}, R^{15a}-C(OC₂H₄)₂-R^{15b}, R^{15a}-C(OCH₂C(CH₃)₂CH₂O)-R^{15b} worin jeweils R^{15a} und R^{15b} die oben angegebenen Bedeutungen haben, unter Säurekatalyse möglich. Bevorzugt ist die Umketalisierung vorzugsweise mit 2,2-Dimethoxypropan. Als Säuren eignen sich die bereits unter Schritt f) genannten Säuren, bevorzugt ist die Verwendung
30 von Camphersulfonsäure.

Schritt i (A-IX \Rightarrow A-X):

- Die unter Schritt d) eingeführte Schutzgruppe PG⁵ wird nun nach den dem Fachmann bekannten Verfahren gespalten. Handelt es sich um einen Silylether, so eignet sich für
35 die Spaltung die Umsetzung mit Fluoriden wie beispielsweise Tetrabutylammoniumfluorid, dem Fluorwasserstoff-Pyridin-Komplex, Kaliumfluorid oder die Anwendung verdünnter Mineralsäuren, die Verwendung von katalytischen Mengen Säuren wie z.B. para-Toluolsulfonsäure, para-Toluolsulfonsäure-pyridiniumsalz.

Camphersulfonsäure in alkoholischen Lösungen, vorzugsweise in Ethanol oder Isopropanol.

Schritt k (A-X \rightarrow A-XI):

- 5 Die Oxidation des primären Alkohols in A-X zum Aldehyd erfolgt nach den, dem Fachmann bekannten Methoden. Beispielsweise genannt sei die Oxidation mit Pyridiniumchlorochromat, Pyridiniumdichromat, Chromtrioxid-Pyridin-Komplex, die Oxidation nach Swern oder verwandter Methoden z.B. unter Verwendung von Oxalylchlorid in Dimethylsulfoxid, die Verwendung des Dess-Martin-Periodinans, die
- 10 Verwendung von Stickstoffoxiden wie z.B. N-Methyl-morpholino-N-oxid in Gegenwart geeigneter Katalysatoren wie z.B. Tetrapropylammoniumperruthenat in inerten Lösungsmitteln. Bevorzugt ist die Oxidation nach Swern sowie mit N-Methyl-morpholino-N-oxid unter Verwendung von Tetrapropylammoniumperruthenat.

15 Schritt l (A-XI \rightarrow A-XII):

- Die Umsetzung der Aldehyde A-XI zu Alkoholen der Formel A-XII erfolgt mit metallorganischen Verbindungen der allgemeinen Formel $M-CHR^{2a'}R^{2b'}$, worin M für ein Alkalimetall, vorzugsweise Lithium oder ein zweiwertiges Metall MX, worin X ein Halogen repräsentiert und die Reste $R^{2a'}$ und $R^{2b'}$ jeweils die oben genannten Bedeutungen
- 20 aufweisen. Als zweiwertiges Metall ist bevorzugt Magnesium und Zink, als Halogen X ist bevorzugt Chlor, Brom und Iod.

Schritt m (A-XII \rightarrow A-XIII):

- Die Oxidation des sekundären Alkohols in A-XII zum Keton A-XIII erfolgt nach den, unter
- 25 Schritt k) genannten Bedingungen. Bevorzugt ist die Oxidation mit N-Methyl-morpholino-N-oxid unter Verwendung von Tetrapropylammoniumperruthenat.

Schritt n (A-XIII \rightarrow A-XIV):

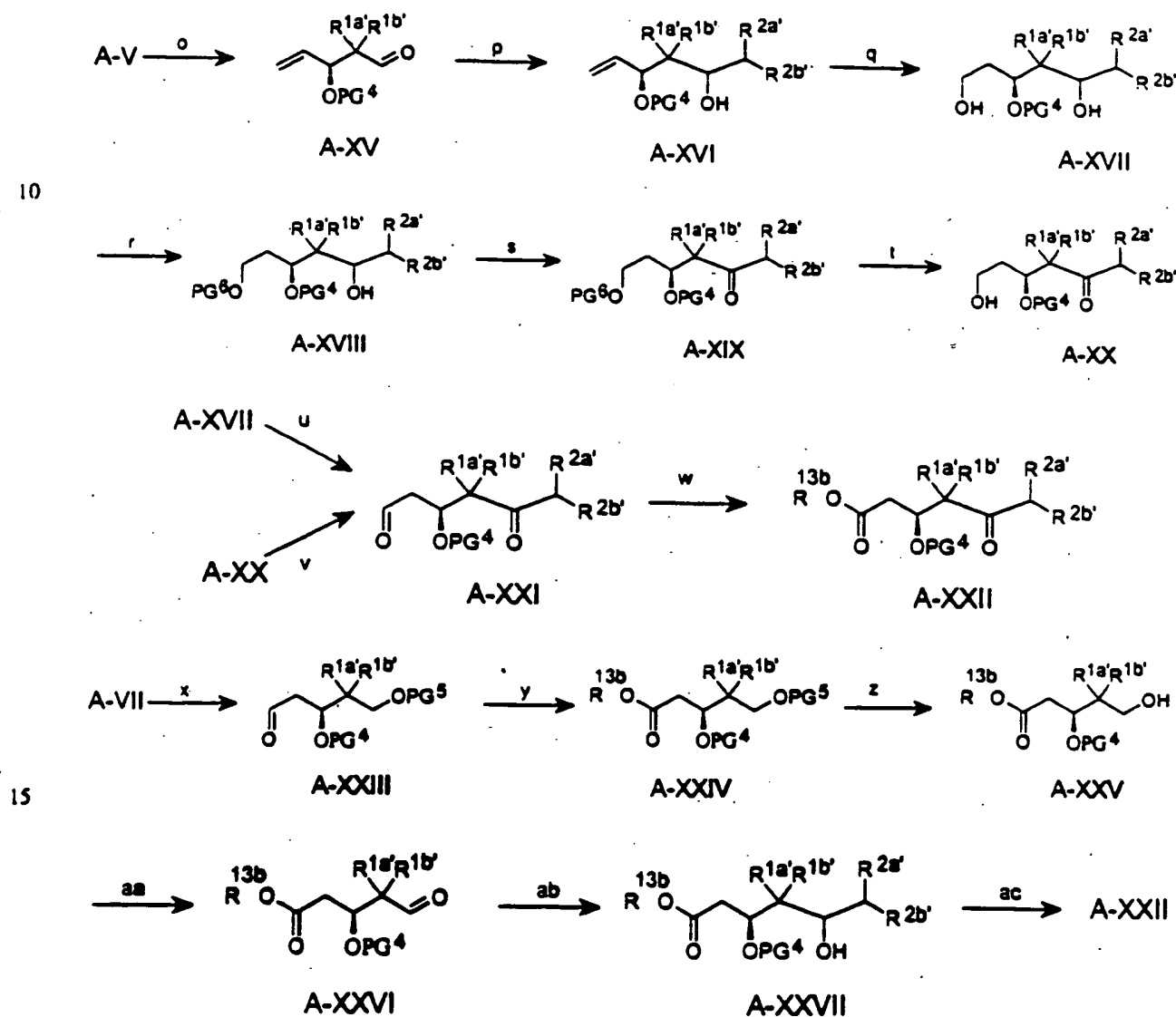
- Für den Fall, daß $R^{2a'}$ in A-XIII gleich Wasserstoff ist, besteht die Möglichkeit, hierfür
- 30 einen zweiten Rest $R^{2a'}$, der die oben genannten Bedeutungen, ausgenommen Wasserstoff besitzt, einzuführen. Hierzu wird unter Anwendung starker Basen wie z.B. Lithiumdiisopropylamid das Keton in A-XIII in das Enolat überführt und mit einer Verbindung der allgemeinen Formel $X-R^{2a'}$, worin X ein Halogen repräsentiert umgesetzt. Als Halogen X ist bevorzugt Chlor, Brom und Iod.

35

Der zuvor beschriebene Weg kann ebenfalls dazu benutzt werden, C1-C6-Epothilon-Baustein zu synthetisieren, die an C-1 eine Carbonsäure oder deren Ester enthalten ($R^{13}=CO_2R^{13b}$ in A).

- Die Synthese des Baustins A-XXII wird im folgenden Schema 2 am Beispiel der von D-(-)-Pantolacton abgeleiteten Zwischenstufe A-V beschrieben. Aus L-(+)-Pantolacton erhält man die entsprechenden, zu A-V bis A-XXVII enantiomeren Verbindungen ent-A-V bis ent-A-XXVII und aus racemischem DL-Pantolacton die entsprechenden racemischen Verbindungen rac-A-V bis rac-A-XXVII:

Schema 2



20 Schritt o (A-V → A-XV):

Die Oxidation des primären Alkohols in A-V zum Aldehyd A-XV erfolgt nach den, unter Schritt k) genannten Bedingungen. Bevorzugt ist das Oxidationsverfahren nach Swern.

Schritt p (A-XV \rightarrow A-XVI):

Die Umsetzung d r Aldehyd A-XV zu Alkoholen der Formel A-XVI erfolgt mit metallorganisch n Verbindungen der allgemeinen Formel $M-CH_2R^{2a'}R^{2b'}$, worin M für ein Alkalimetall, vorzugsweise Lithium oder ein zweiwertiges Metall MX, worin X ein Halogen repräsentiert und die Reste $R^{2a'}$ und $R^{2b'}$ jeweils die oben genannten Bedeutungen aufweisen. Als zweiwertiges Metall ist bevorzugt Magnesium und Zink, als Halogen X ist bevorzugt Chlor, Brom und Iod.

Schritt q (A-XVI \rightarrow A-XVII):

- 10 An die Doppelbindung in A-XVI wird nach anti-Markovnikov Wasser addiert. Hierzu eignen sich die unter e) beschriebenen Verfahren.

Schritt r (A-XVII \rightarrow A-XVIII):

- 15 Die freie Hydroxygruppe in A-XVII wird nach den, dem Fachmann bekannten Methoden geschützt. Als Schutzgruppe PG^6 kommen die, dem Fachmann bekannten Schutzgruppen, wie sie schon vorstehend für PG^4 im Schritt a (A-II \rightarrow A-III) genannt wurden, in Frage.

- Bevorzugt sind solche Schutzgruppen, die unter basischen oder hydrogenolytischen Reaktionsbedingungen gespalten werden können, wie z.B. Benzyl-, para-Nitrobenzyl-, Acetyl-, Propionyl-, Butyryl-, Benzoyl -Rest.
20 Besonders bevorzugt ist der Benzoyl-Rest.

Schritt s (A-XVIII \rightarrow A-XIX):

- 25 Die Oxidation des sekundären Alkohols in A-XVII zum Keton A-XIX erfolgt nach den, unter Schritt k) genannten Bedingungen. Bevorzugt ist die Oxidation mit N-Methylmorpholino-N-oxid unter Verwendung von Tetrapropylammoniumperruthenat.

Schritt t (A-XIX \rightarrow A-XX):

- 30 Die Schutzgruppe PG^6 in XIX wird nun selektiv gespalten. Handelt es sich um eine hydrogenolytisch spaltbare Schutzgruppe, so wird vorzugsweise in Gegenwart von Palladium- oder Platin-Katalysatoren in inerten Lösungsmitteln wie beispielsweise Ethylacetat oder Ethanol hydriert. Handelt es sich um eine basisch spaltbare Schutzgruppe, so findet vorzugsweise Verwendung die Verseifung mit Carbonaten in alkoholischer Lösung wie z.B. Kaliumcarbonat in Methanol, die Verseifung mit wässrigen Lösungen von Alkalihydroxiden wie z.B. Lithiumhydroxid oder Natriumhydroxid unter Verwendung von organischen, mit Wasser mischbaren Lösungsmitteln wie z.B. Methanol, Ethanol, Tetrahydrofuran oder Dioxan.
35

Schritt u (A-XVII \rightarrow A-XXI):

Die Oxidation der Alkohol in A-XVII zum Ketoaldehyd A-XXI erfolgt nach den, unter Schritt k) genannten Bedingungen. Bevorzugt ist die Oxidation mit N-Methyl-morpholino-N-oxid unter Verwendung von Tetrapropylammoniumperruthenat sowie die Methode nach Swern.

Schritt v (A-XX \rightarrow A-XXI):

Die Oxidation des primären Alkohols in A-XX zum Ketoaldehyd A-XXI erfolgt nach den, unter Schritt k) genannten Bedingungen. Bevorzugt ist die Oxidation mit N-Methyl-morpholino-N-oxid unter Verwendung von Tetrapropylammoniumperruthenat.

Schritt w (A-XXI \rightarrow A-XXII):

Die Oxidation des Aldehydes in A-XXI zur Carbonsäure A-XXII (R^{13b} =Wasserstoff) erfolgt nach den, dem Fachmann bekannten Methoden. Beispielsweise genannt sei die Oxidation nach Jones, die Oxidation mit Kaliumpermanganat beispielsweise in einem wässrigen System aus tert.-Butanol und Natriumdihydrogenphosphat, die Oxidation mit Natriumchlorit in wässrigem tert.-Butanol gegebenenfalls in Gegenwart eines Chlorfängers wie z.B. 2-Methyl-2-buten.

Die Oxidation des Aldehydes in A-XXI zum Ester A-XXII, worin R^{13b} die oben genannten Bedeutungen hat und ungleich Wasserstoff ist, kann beispielsweise mit Pyridiniumdichromat und dem gewünschten Alkohol $HO-R^{13b}$ in einem inerten Lösungsmittel wie z.B. Dimethylformamid erfolgen.

Schritt x (A-VII \rightarrow A-XXIII):

Die Oxidation des primären Alkohols in A-VII zum Aldehyd A-XXIII erfolgt nach den, unter Schritt k) genannten Bedingungen. Bevorzugt ist die Oxidation mit N-Methyl-morpholino-N-oxid unter Verwendung von Tetrapropylammoniumperruthenat sowie die Methode nach Swern.

Schritt y (A-XXIII \rightarrow A-XXIV):

Die Oxidation des Aldehyds A-XXIII zur Carbonsäure bzw. deren Ester A-XXIV erfolgt nach den bereits unter w) beschriebenen Bedingungen.

Schritt z (A-XXIV \rightarrow A-XXV):

Die unter Schritt d) eingeführte Schutzgruppe PG^5 wird wie unter Schritt i beschrieben gespalten.

Schritt aa (A-XXV \rightarrow A-XXVI):

Die Oxidation des primären Alkohols in A-XXV zum Aldehyd A-XXVI erfolgt nach den, unter Schritt k) genannten Bedingungen. Bevorzugt ist die Oxidation mit N-Methyl-

morpholino-N-oxid unter Verwendung von Tetrapropylammoniumperruthenat sowie die Methode nach Sw m.

Schritt ab (A-XXVI \rightarrow A-XXVII):

- 5 Die Umsetzung der Aldehyde A-XXVI zu Alkoholen der Formel A-XXVII erfolgt nach den, unter Schritt l) genannten Bedingungen.

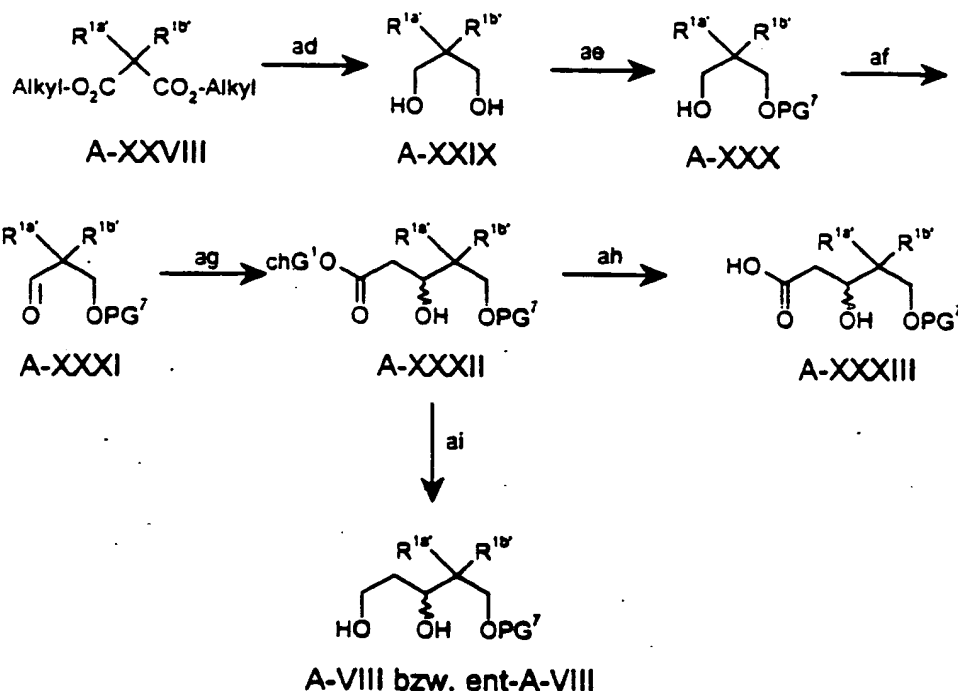
Schritt ac (A-XXVII \rightarrow A-XXII):

- 10 Die Oxidation des sekundären Alkohols in A-XXVII zum Keton A-XXII erfolgt nach den, unter Schritt k) genannten Bedingungen. Bevorzugt ist die Oxidation mit N-Methyl-morpholino-N-oxid unter Verwendung von Tetrapropylammoniumperruthenat.

- 15 Die Verbindungen der Formel A, in der R^{1a'} und R^{1b'} alle die in der allgemeinen Formel A angegebenen Bedeutungen haben können, lassen sich ferner aus wohlfeilen oder leicht zugänglichen Malonsäuredialkylestem auf effiziente Weise mit hoher optischer Reinheit herstellen.

Die Synthese wird im folgenden Schema 3 beschrieben:

Schema 3



Schritt ad (A-XXVIII \rightarrow A-XXIX):

Entsprechend substituierte Malonsäuresterderivate A-XXVIII, die entweder käuflich sind oder nach den, dem Fachmann bekannten Verfahren aus Malonsäuren oder deren Alkylestern hergestellt werden können, werden zu Diolen A-XXIX reduziert. Hierzu eignen sich die, dem Fachmann bekannten Reduktionsmittel wie z.B. Diisobutylaluminiumhydrid, komplexe Metallhydride wie z.B. Lithiumaluminiumhydrid.

Schritt ae (A-XXIX \rightarrow A-XXX):

Eine freie Hydroxylgruppe in A-XXIX wird nach den, dem Fachmann bekannten Methoden selektiv geschützt. Als Schutzgruppe PG⁷ kommen die, dem Fachmann bekannten Schutzgruppen, wie sie schon vorstehend für PG⁴ im Schritt a (A-II \rightarrow A-III) genannt wurden, in Frage.

Bevorzugt sind Silizium-haltige Schutzgruppen.

Schritt af (A-XXX \rightarrow A-XXXI):

Die Oxidation der verbliebenen, primären Hydroxylgruppe in A-XXX zum Aldehyd A-XXXI erfolgt nach den, unter Schritt k) genannten Bedingungen. Bevorzugt ist die Oxidation mit N-Methyl-morpholino-N-oxid unter Verwendung von Tetrapropylammoniumper-ruthenat.

die Verwendung von Pyridiniumchlorochromat, Pyridiniumdichromat sowie die Methode nach Swern.

Schritt ag (A-XXXI \rightarrow A-XXXII):

- 5 Die Aldehyde A-XXXI werden mit einem Ester der Essigsäure $\text{chG}^1\text{OC}(\text{O})\text{CH}_3$, worin chG^1 eine chirale Hilfsgruppe bedeutet, im Sinne einer Aldolreaktion umgesetzt. Die Verbindungen $\text{chG}^1\text{OC}(\text{O})\text{CH}_3$ werden in optisch reiner Form in die Aldolreaktion eingesetzt. Die Art der chiralen Hilfsgruppe bestimmt, ob die Aldolreaktion mit hoher Diastereoselektivität verläuft oder ein mit physikalischen Methoden trennbares
- 10 Diastereomerengemisch ergibt. Eine Übersicht über vergleichbare diastereoselektive Aldolreaktionen findet sich in Angew. Chem. 99 (1987), 24-37. Als chirale Hilfsgruppen $\text{chG}^1\text{-OH}$ eignen sich beispielsweise optisch reines 2-Phenyl-cyclohexanol, Pulegol, 2-Hydroxy-1,2,2-triphenylethanol, 8-Phenylmenthol.

15 Schritt ah (A-XXXII \rightarrow A-XXXIII):

- Die diastereomerenreinen Verbindungen A-XXXII können dann nach dem Fachmann bekannten Verfahren durch Verseifung der Estereinheit unter gleichzeitiger Freisetzung der wiederverwendbaren chiralen Hilfskomponente $\text{chG}^1\text{-OH}$ in enantiomerenreine Verbindungen des Typs A-XXXIII oder ent-A-XXXIII überführt werden. Für die Verseifung
- 20 geeignet sind Carbonate in alkoholischer Lösung wie z.B. Kaliumcarbonat in Methanol, wässrige Lösungen von Alkalihydroxiden wie z.B. Lithiumhydroxid oder Natriumhydroxid unter Verwendung von organischer, mit Wasser mischbaren Lösungsmitteln wie z.B. Methanol, Ethanol, Tetrahydrofuran oder Dioxan.

25 Schritt ai (A-XXXII \rightarrow A-VIII):

- Alternativ zum Schritt ah kann die chirale Hilfsgruppe auch reduktiv entfernt werden. Auf diese Weise werden die enantiomerenreinen Verbindungen des Typs A-VIII bzw. ent-A-VIII erhalten. Die Reduktion kann nach den, dem Fachmann bekannten Verfahren durchgeführt werden. Als Reduktionsmittel kommen z.B. Diisobutyl-aluminiumhydrid und
- 30 komplexe Metallhydride wie z.B. Lithiumaluminiumhydrid in Frage.

- Die Verbindungen A-VIII bzw. ent-A-VIII können wie zuvor beschrieben in Verbindungen des Typs A-XIII bzw. ent-A-XIII überführt werden. Entsprechend lassen sich Verbindungen des Typs A-XXXIII bzw. ent-A-XXXIII gemäß oben beschriebenen
- 35 Verfahren in Verbindungen des Typs A-XXII bzw. ent-A-XXII überführen.

Alternativ zum oben g schilderten Weg kann die Sequenz auch ohne Verwendung einer chiralen Hilfsgruppe chG^1 durchgeführt werden. Auf diese Weise werden dann racemische Mischungen von Verbindungen des Typs rac-A-VIII bzw. rac-A-XXXIII über

die entsprechenden, racemischen Vorstufen erhalten. Diese Mischungen können wiederum nach den, dem Fachmann bekannten Verfahren zur Racematspaltung, z.B. Chromatographie an chiralen Säulen, getrennt werden. Die Fortsetzung der Synthese kann aber auch mit den racemischen Gemischen erfolgen.

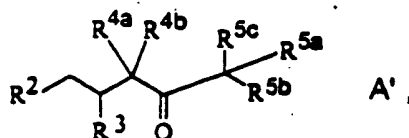
Die vorliegende Erfindung betrifft somit auch ein Verfahren zur Herstellung der Verbindungen der allgemeinen Formel A, welches dadurch gekennzeichnet ist, daß

a) ein Pantolacton der allgemeinen Formel IIa oder

b) ein Malonsäuredialkylester der allgemeinen Formel XXVIII

als Ausgangsprodukt verwendet wird.

Die vorliegende Erfindung betrifft somit außerdem die neuen C1-C6-Epothilon-Bausteine der allgemeinen Formel A'



worin

R² CH₂OR^{2a}, CHO, CO₂R^{2b}, COX,

R^{2a}, R^{2b} Wasserstoff, C₁-C₂₀-Alkyl, Aryl, C₇-C₂₀-Aralkyl,

R³ Wasserstoff, OR^{3a}, X, OSO₂R^{3b},

R^{3a} Wasserstoff oder gemeinsam mit R^{2a} eine -(CH₂)_n-Gruppe oder eine CR^{6a}CR^{6b}-Gruppe,

R^{3b} C₁-C₄-Alkyl, Aryl,

X Halogen,

n 2 bis 4,

R^{6a}, R^{6b} gleich oder verschieden sind und C₁-C₈-Alkyl, C₆-C₁₀-Aryl, oder gemeinsam eine -(CH₂)_o-Gruppe,

o 3 bis 6,

R^{6a} zusätzlich die Bedeutung von Wasserstoff annehmen kann,

R^{4a}, R^{4b} gleich oder verschieden sind und Wasserstoff, C₁-C₁₀-Alkyl, C₇-C₂₀-Aralkyl, oder gemeinsam eine -(CH₂)_m-Gruppe,

m 2 bis 5,

R^{5a}, R^{5b} gleich oder verschieden sind und Wasserstoff, C₁-C₁₀-Alkyl, C₇-C₂₀-Aralkyl, oder gemeinsam eine -(CH₂)_p-Gruppe,

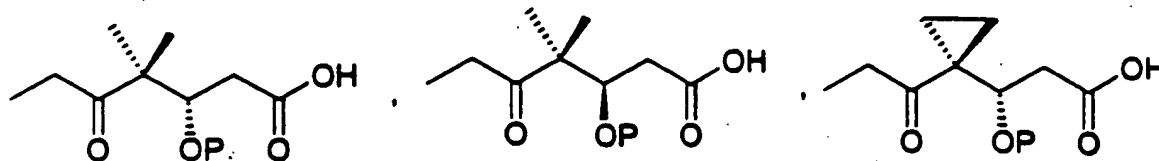
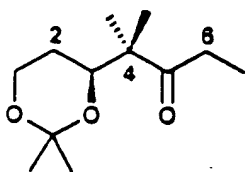
p 2 bis 5,

R^{5c} Wasserstoff,

einschließlich aller Stereoisomeren sowie deren Gemisch
beduten sowie

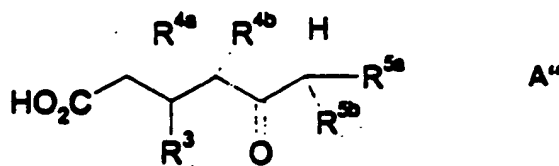
freie Hydroxylgruppen in R² und R³ verethert oder verestert, freie Carbonylgruppen in A
und R² ketalisiert, in einen Enoether überführt oder reduziert sowie freie Säuregruppen
in A in deren Salze mit Basen überführt sein können,

ausgenommen der Verbindungen



P = TBS

Es wurde ferner gefunden, daß Synthesebausteine der allgemeinen Formel A''



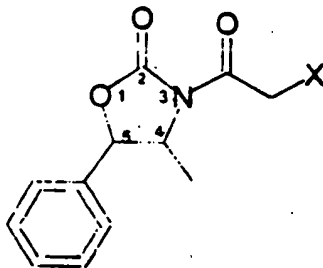
worin

- 20 R³ OR^{3a} und
R^{3a} Wasserstoff oder eine Schutzgruppe PG
R^{4a}, R^{4b} gleich oder verschieden sind und Wasserstoff, C₁-C₁₀-Alkyl, C₇-C₂₀-
Aralkyl, oder gemeinsam eine -(CH₂)_m-Gruppe,
m 2 bis 5,
25 R^{5a}, R^{5b} gleich oder verschieden sind und Wasserstoff, C₁-C₁₀-Alkyl, C₇-C₂₀-
Aralkyl, oder gemeinsam eine -(CH₂)_p-Gruppe,
p 2 bis 5,

einschließlich aller Stereoisomeren sowie deren Gemisch
bedeuten sowie
freie Carbonylgruppen in I ketalisiert sein können,

5

leicht durch Umsetzung einer Verbindung der allgemeinen Formel II

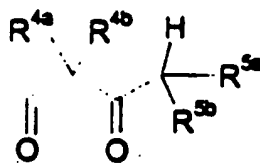


II

10

worin

- 15 X ein Chlor- oder Bromatom ist, und der 2-Oxazolidinon-Ring entweder (4R,5S)- oder (4S,5R)-Konformation aufweist,
mit einer Verbindung der allgemeinen Formel III



III

20

worin

25

R^{4a}, R^{4b} gleich oder verschieden sind und Wasserstoff, C₁-C₁₀-Alkyl, C₇-C₂₀-Aralkyl, oder gemeinsam eine -(CH₂)_m-Gruppe,

m 2 bis 5,

R^{5a}, R^{5b} gleich oder verschieden sind und Wasserstoff, C₁-C₁₀-Alkyl, C₇-C₂₀-Aralkyl, oder gemeinsam eine -(CH₂)_p-Gruppe,

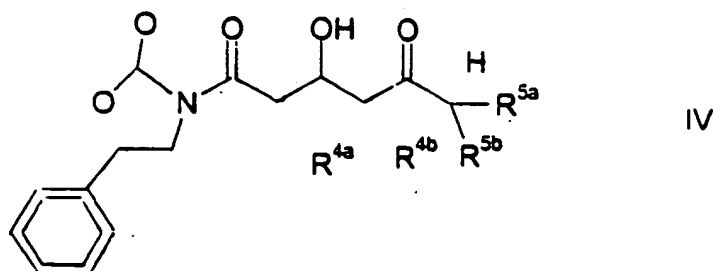
30

p 2 bis 5,

p

bedeuten,

zu einer Verbindung der allgemeinen Formel IV



worin

der 2-Oxazolidinon-Ring (4R,5S)- und das 3'-Kohlenstoffatom R-Konformation oder
 10 der 2-Oxazolidinon-Ring (4S,5R)- und das 3'-Kohlenstoffatom S-Konformation
 aufweisen,

sowie nach Schutz der 3'-Hydroxygruppe in IV mit einer Schutzgruppe PG, durch
 Abspaltung des Oxazolidinon-Restes und gegebenenfalls Abspaltung der Schutzgruppe
 15 PG hergestellt werden können.

Die Umsetzung einer Verbindung der allgemeinen Formel II mit einer Verbindung der
 allgemeinen Formel III gelingt nach Überführung der Verbindung der allgemeinen Formel
 20 II in ein Metallenolat durch Insertion eines Metalls oder Metallsalzes in die Kohlenstoff-
 Halogen-Bindung der Verbindung der allgemeinen Formel II.

Als Metall oder Metallsalz kommen generell alle dem Fachmann bekannten Metalle oder
 Metallsalze in Frage, die für eine Reformatzky-Reaktion geeignet sind (siehe z.B. A.
 Fürstner, Synthesis 1989, 571 – 590).

25 Erfindungsgemäß wird vorzugsweise Chrom(II)chlorid verwendet.

Der Oxazolidon-Ring wird bei der Abspaltung aus den Verbindungen der allgemeinen
 Formel IV fast quantitativ und ohne Verlust der optischen Aktivität zurückgewonnen.

30 Als Alkylgruppen R^{4a}, R^{4b}, R^{5a} und R^{5b} sind gerad- oder verzweigt-kettige Alkylgruppen
 mit 1 bis maximal 10 Kohlenstoffatom n zu betrachten, wie beispielsweise Methyl, Ethyl,

Propyl, Isopropyl, Butyl, Isobutyl, tert.-Butyl, Pentyl, Isopentyl, Neopentyl, Heptyl, Hexyl, Decyl.

Die Alkylgruppen R^{4a}, R^{4b}, R^{5a} und R^{5b} können perfluoriert oder substituiert sein durch 1-5 Halogenatome, Hydroxygruppen, C₁-C₄-Alkoxygruppen und C₆-C₁₂-Arylgruppen (die durch 1-3 Halogenatome substituiert sein können).

Die Aralkylgruppen in R^{4a}, R^{4b}, R^{5a} und R^{5b} können im Ring bis 14 C-Atome, bevorzugt 6 bis 10 enthalten und in der Alkylkette 1 bis 8, bevorzugt 1 bis 4 Atome. Als Aralkylreste kommen beispielweise in Betracht Benzyl, Phenylethyl, Naphthylmethyl, Naphthylethyl, Furylmethyl, Thienylethyl, Pyridylpropyl. Die Ringe können ein- bis dreifach substituiert sein durch Halogen, OH, O-Alkyl, NH₂, CO₂H, CO₂-Alkyl, -NO₂, -N₃, -CN, C₁-C₂₀-Alkyl, C₁-C₂₀-Acyl, C₁-C₂₀-Acyloxy-Gruppen.

Als Schutzgruppe PG kommen alle, dem Fachmann als derartige Schutzgruppen bekannten Reste in Betracht. Bevorzugt sind hierbei silylhaltige Schutzgruppen, wie beispielsweise der Trimethylsilyl-, Triethylsilyl-, tert.-Butyldimethylsilyl-, tert.-Butyldiphenylsilyl-, Tribenzylsilyl-, Triisopropylsilyl-Rest.

Eine Übersicht über Schutzgruppen findet sich z.B. in "Protective Groups in Organic Synthesis" Theodora W. Green, John Wiley and Sons).

Halogen bedeutet Fluor, Chlor, Brom und Iod.

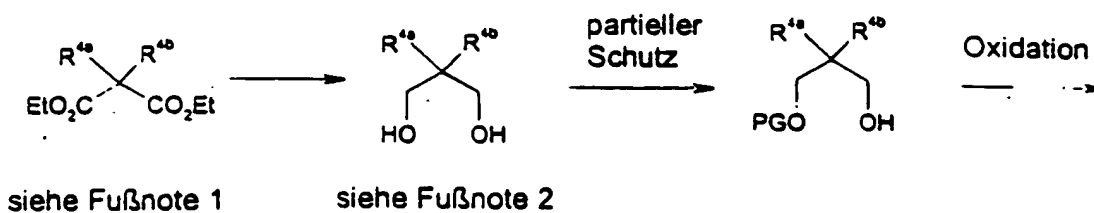
Die für das erfindungsgemäße Verfahren benötigten Verbindungen der allgemeinen Formel II sind durch Acetylierung von (4R,5S)- bzw. (4S,5R)-4-Methyl-5-phenyl-2-oxazolidinon mit Brom- oder Chloracetylchlorid in Gegenwart einer starken Base, wie beispielsweise n-Butyllithium, zugänglich.

Durch die Wahl des chiralen Auxiliars wird später die Stereochemie der Hydroxygruppe in Position 3 gesteuert.

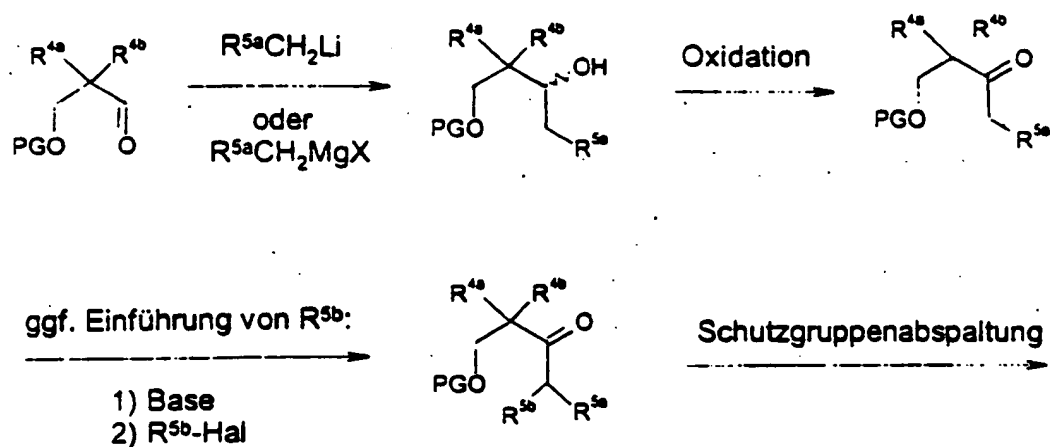
Die für das erfindungsgemäße Verfahren benötigten Verbindungen der allgemeinen Formeln III sind käuflich oder lassen sich einfach herstellen.

Sofern die Verbindungen der allgemeinen Formel III nicht käuflich sind, lassen sie sich beispielsweise nach den in Abb. 1 und 2 angegebenen Methoden herstellen.

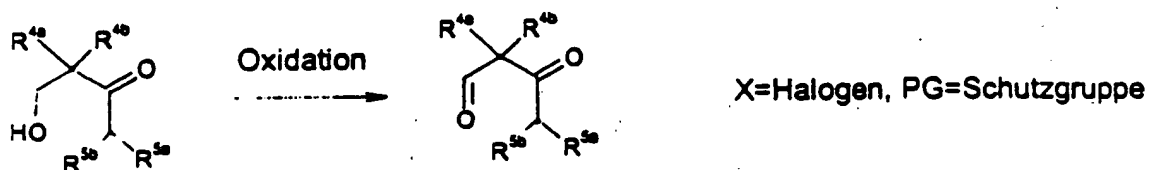
Abb. 1 Ausgangsmaterial ist (substituierter) Malonester



5



10

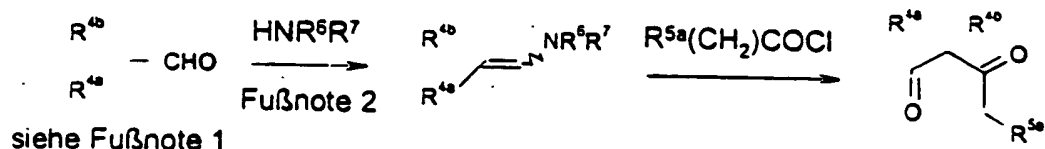


15

- 1) siehe hierzu Ausgangsprodukt C, worin R^{4a} + R^{4b} = Trimethylen
- 2) diese 1,3-Propandiole sind z.T. käuflich und können dann an dieser Stelle in die Synthese eingesetzt werden.

20

Abb. 2

ggf Einführung von R^{5b}

5

1) diese Ausgangsverbindungen sind käuflich oder lassen sich nach den, dem Fachmann bekannten Methoden erhalten.

10

2) sekundäres Amin: vorzugsweise Piperidin oder Morpholin oder R⁶ und R⁷ bedeuten unabhängig voneinander eine geradkettige oder verzweigte C₁-C₆-Alkylgruppe.

Die gemäß vorli gender Erfindung hergestellten Bausteine der allgemeinen Formel I können analog zu beschrieb nen, beispielsweise aus den auf der Seite 2 dieses Anmeldetextes (Schinzer et al.: Chem.Eur.J. 1996, 2, No. 11, 1477-1482; Angew. Chem. 1997, 109, Nr. 5, S. 543-544; Nicolaou et al.: Angew. Chem. 1997, 109, Nr. 1/2, S. 170-172; Nature, Vo. 387, 1997, S. 268-272; J.Am.Chem.Soc., Vol. 119, No. 34, 1997, S. 7960-7973; J.Am.Chem.Soc., Vol. 119, No. 34, 1997, S. 7974-7991; Angew. Chem. 1997, 109, Nr. 19, S. 2181-2187) hervorgehenden Methoden zur Synthese von Epothilon A und B sowie von im C₁-C₆-Abschnitt des Epothilongerüsts entsprechend modifizierten Epothilonderivaten verwendet werden.

Mit den Verbindungen der allgemeinen Formel A" wird somit die eingangs geforderte Variabilität der Substituenten erreicht.

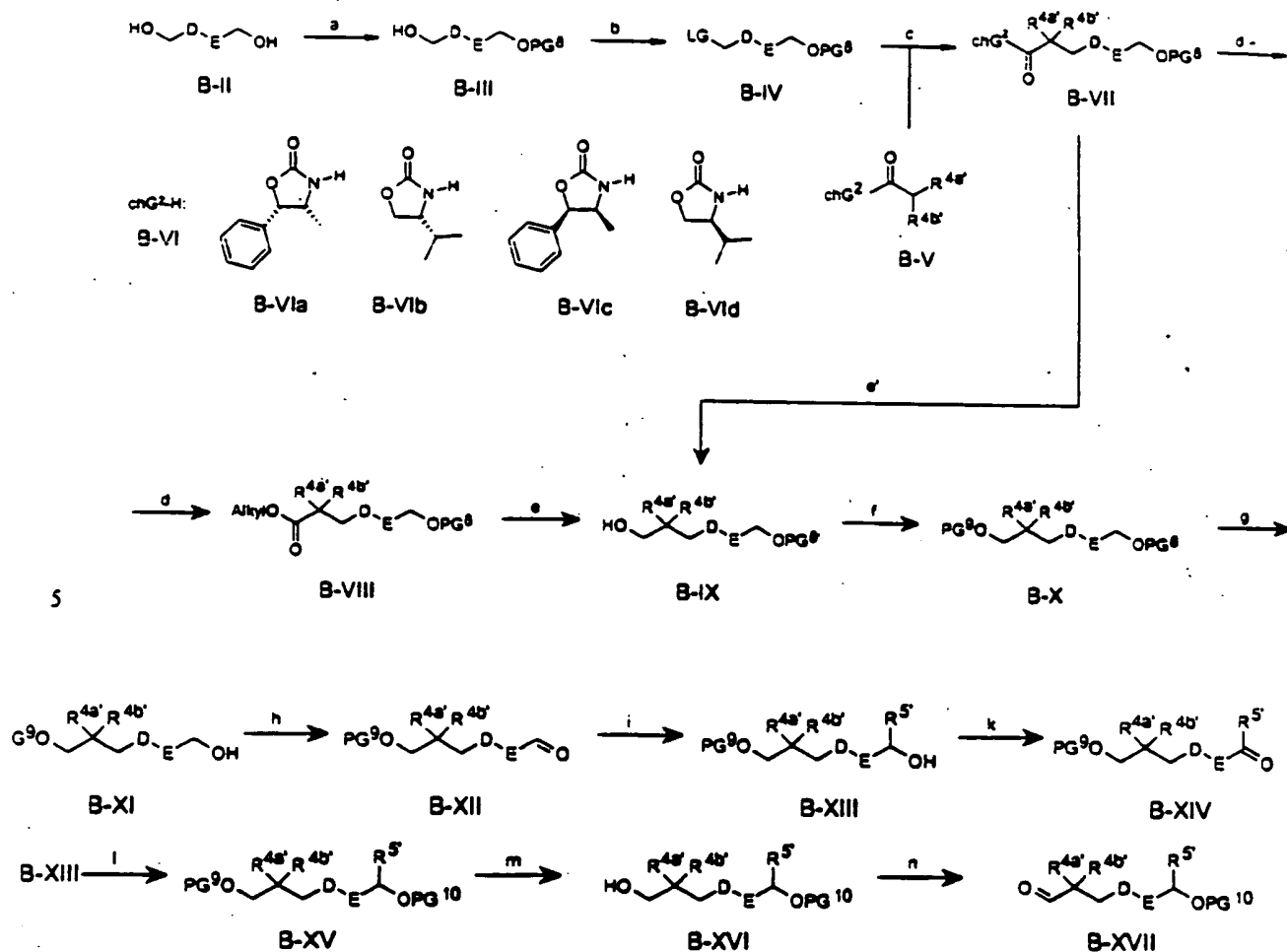
Ein großer Vorteil des erfindungsgemäßen Verfahrens liegt auch darin, daß sich das verwendete chirale Auxiliar (4R,5S)- bzw. (4S,5R)-4-Methyl-5-phenyl-2-oxazolidinon nach seiner Abspaltung aus der geschützten Verbindung der allgemeinen Formel IV einfach wiedergewinnen und erneut ohne Verlust an optischer Induktion in die Synthese wieder einsetzen läßt.

Die auf diesen Wegen erhaltenen Bausteine, auch deren Enantiomere oder Gemische aus diesen Enantiomeren, eignen sich für die Aldokondensation mit einem Epothilonbaustein, der an C-7 (Epothilon-Zählweise) eine Carbonylfunktion trägt, wie dies bei den oben genannten Totalsynthesen von Epothilon A und Epothilon B der Fall ist.

Die Bausteine A, deren Enantiomere oder Gemische aus diesen Enantiomeren eignen sich darüber hinaus für die Veresterung mit einem Epothilonbaustein, der an C-15 (Epothilon-Zählweise) eine Hydroxylfunktion trägt, wie dies bei den oben genannten Totalsynthesen von Epothilon A und B der Fall ist.

Darstellung der Teilfragmente B:

Schema 4

Schritt a (B-II \rightarrow B-III):

Eine Hydroxylgruppe in B-II wird nach den, dem Fachmann bekannten Methoden geschützt. Als Schutzgruppe PG^8 kommen die, dem Fachmann bekannten Schutzgruppen, wie sie schon vorstehend für PG^4 im Schritt a (A-II \rightarrow A-III) genannt wurden, in Frage.

Bevorzugt sind Silizium haltige Schutzgruppen, die unter sauren Reaktionsbedingungen oder Anwendung von Fluorid gespalten werden können, wie z.B. der Trimethylsilyl-, Triäthylsilyl-, tert.-Butyldimethylsilyl-, tert.-Butyldiphenylsilyl-, Tribenzylsilyl-, Triisopropylsilyl-Rest.

Besonders bevorzugt ist der tert.-Butyldimethylsilyl-Rest.

Schritt b (B-III \rightarrow B-IV):

Die freie Hydroxylgruppe in B-III wird nach den, dem Fachmann bekannten Methoden in eine Abgangsgruppe LG überführt. Als Abgangsgruppe LG eignen sich beispielsweise Halogene wie z.B. Brom oder Iod oder Alkyl- bzw. Arylsulfonate, die aus den entsprechenden Sulfonsäurehalogeniden bzw. Sulfonsäureanhydriden nach den, dem Fachmann bekannten Methoden hergestellt werden.

Als Abgangsgruppe LG bevorzugt ist das Trifluormethansulfonat.

Schritt c (B-IV \rightarrow B-VII):

Die Verbindung B-IV wird mit dem Enolat einer Carbonylverbindung der allgemeinen Formel B-V, worin chG^2 eine einfache Alkoxygruppe oder aber eine chirale Hilfsgruppe sein kann, nach den, dem Fachmann bekannten Methoden alkyliert. Das Enolat wird durch Einwirkung starker Basen wie z.B. Lithiumdiisopropylamid, Lithiumhexamethyldisilazan bei niedrigen Temperaturen hergestellt. Als chirale Hilfsgruppe $\text{chG}^2\text{-H}$ (B-VI) eignen sich chirale, optisch rein herstellbare und wohlfeile Alkohole wie z.B. Pulegol, 2-Phenylcyclohexanol, 2-Hydroxy-1,2,2-triphenylethanol, 8-Phenylmenthol oder optisch rein herstellbare und wohlfeile, reaktive NH-Gruppen enthaltende Verbindungen wie z.B. Amine, Aminosäuren, Lactame oder Oxazolidinone. Bevorzugt sind Oxazolidinone, besonders bevorzugt die Verbindungen der Formeln B-VIa bis B-VId. Durch die Wahl des jeweiligen Antipoden wird die absolute Stereochemie am α -Carbonylkohlenstoff der Verbindung der allgemeinen Formel B-VII festgelegt. Auf diesem Wege lassen sich die Verbindungen der allgemeinen Formeln B-VII bis B-XVII bzw. deren jeweilige Enantiomere ent-B-VII bis ent-B-XVII enantiomerenrein erhalten. Wird als $\text{chG}^2\text{-H}$ (B-VI) ein achiraler Alkohol wie z.B. Ethanol eingesetzt, so erhält man die racemischen Verbindungen rac-B-VII bis rac-B-XVII.

Schritt d (B-VII \rightarrow B-VIII):

Repräsentiert die Gruppe chG^2 eine der unter Schritt c erwähnten chiralen Hilfsgruppen, so wird diese durch Umesterung von B-VII in einen Alkylester der allgemeinen Formel B-VIII wiedergewonnen. Die Umesterung erfolgt nach den, dem Fachmann bekannten Methoden. Bevorzugt ist die Umesterung mit einfachen Alkoholen wie z.B. Methanol oder Ethanol in Gegenwart entsprechender Titan(IV)alkoholate.

Schritt e (B-VIII \rightarrow B-IX):

Der Ester in B-VIII wird zum Alkohol B-IX reduziert. Als Reduktionsmittel eignen sich die, dem Fachmann bekannten Reduktionsmittel wie z.B. Aluminiumhydrid wie z.B. Lithiumaluminiumhydrid oder Diisobutylaluminiumhydrid. Die Reaktion erfolgt in einem inerten Lösungsmittel wie z.B. Diethylether, Tetrahydrofuran, Toluol.

Schritt e' (B-VII \rightarrow B-IX):

Alternativ zu den Schritten d) und e) kann die Carbonylgruppe in B-VII nach den unter Schritt e) genannten Bedingungen direkt zu den Alkoholen der allgemeinen Formel B-IX reduziert werden. Auch hier kann die chirale Hilfskomponente chG²-H wiedergewonnen werden.

5 Schritt f (B-IX \rightarrow B-X):

Die freie Hydroxylgruppe in B-IX wird nach den, dem Fachmann bekannten Methoden geschützt. Als Schutzgruppe PG⁹ kommen die, dem Fachmann bekannten Schutzgruppen, wie sie schon vorstehend für PG⁴ im Schritt a (A-II \rightarrow A-III) genannt wurden, in Frage.

10 Bevorzugt sind solche Schutzgruppen, die unter sauren Reaktionsbedingungen gespalten werden können, wie z.B. der Methoxymethyl-, Tetrahydropyranyl-, Tetrahydrofuran-yl-, Trimethylsilyl-Rest.

Besonders bevorzugt ist der Tetrahydropyranyl-Rest.

15 Schritt g (B-X \rightarrow B-XI):

Die unter Schritt a) eingeführte Schutzgruppe PG⁸ wird nun nach den, dem Fachmann bekannten Verfahren gespalten. Handelt es sich um einen Silylether, so eignet sich für die Spaltung die Umsetzung mit Fluoriden wie beispielsweise Tetrabutylammoniumfluorid, dem Fluorwasserstoff-Pyridin-Komplex, Kaliumfluorid oder die Anwendung verdünnter Mineralsäuren, die Verwendung von katalytischen Mengen Säuren wie z.B. para-Toluolsulfonsäure, para-Toluolsulfonsäure-pyridiniumsalz, Camphersulfonsäure in alkoholischen Lösungen, vorzugsweise in Ethanol oder Isopropanol.

25 Schritt h (B-XI \rightarrow B-XII):

Die Oxidation des primären Alkohols in B-XI zum Aldehyd der allgemeinen Formel B-XII erfolgt nach den, dem Fachmann bekannten Verfahren. Beispielsweise genannt sei die Oxidation mit Pyridiniumchlorochromat, Pyridiniumdichromat, Chromtrioxid-Pyridin-Komplex, die Oxidation nach Swern oder verwandter Methoden z.B. unter Verwendung von Oxalylchlorid in Dimethylsulfoxid, die Verwendung des Dess-Martin-Periodinans, die Verwendung von Stickstoffoxiden wie z.B. N-Methyl-morpholino-N-oxid in Gegenwart geeigneter Katalysatoren wie z.B. Tetrapropylammoniumperruthenat in inerten Lösungsmitteln. Bevorzugt ist die Oxidation nach Swern sowie mit N-Methyl-morpholino-N-oxid unter Verwendung von Tetrapropylammoniumperruthenat.

35 Schritt i (B-XII \rightarrow B-XIII):

Die Umsetzung der Aldehyd B-XII zu Alkoholen der allgemeinen Formel B-XIII erfolgt nach den, dem Fachmann bekannten Methoden mit metallorganischen Verbindungen

der allgemeinen Formel $M-R^{5'}$, worin M für ein Alkalimetall, vorzugsweise Lithium oder ein zweiwertiges Metall MX, worin X ein Halogen repräsentiert und der R st $R^{5'}$ die oben genannte Bedeutung aufweist. Als zweiwertiges Metall ist bevorzugt Magnesium und Zink, als Halogen X ist bevorzugt Chlor, Brom und Iod.

Schritt k (B-XIII \rightarrow B-XIV):

Die Oxidation des Alkohols B-XIII zum Keton der allgemeinen Formel B-XIV erfolgt nach den unter h) genannten Verfahren. Bevorzugt ist die Oxidation mit N-Methyl-morpholino-N-oxid unter Verwendung von Tetrapropylammoniumperruthenat.

Schritt l (B-XIII \rightarrow B-XV):

Die Hydroxylgruppe in B-XIII kann nach den unter a) genannten Verfahren mit einer Schutzgruppe PG^{10} versehen werden. Bevorzugt sind Silizium haltige Schutzgruppen, die unter sauren Reaktionsbedingungen oder Anwendung von Fluorid gespalten werden können, wie z.B. der Trimethylsilyl-, Triethylsilyl-, tert.-Butyldimethylsilyl-, tert.-Butyldiphenylsilyl-, Tribenzylsilyl-, Trisopropylsilyl-Rest. Besonders bevorzugt ist der tert.-Butyldiphenylsilyl-Rest.

Schritt m (B-XV \rightarrow B-XVI):

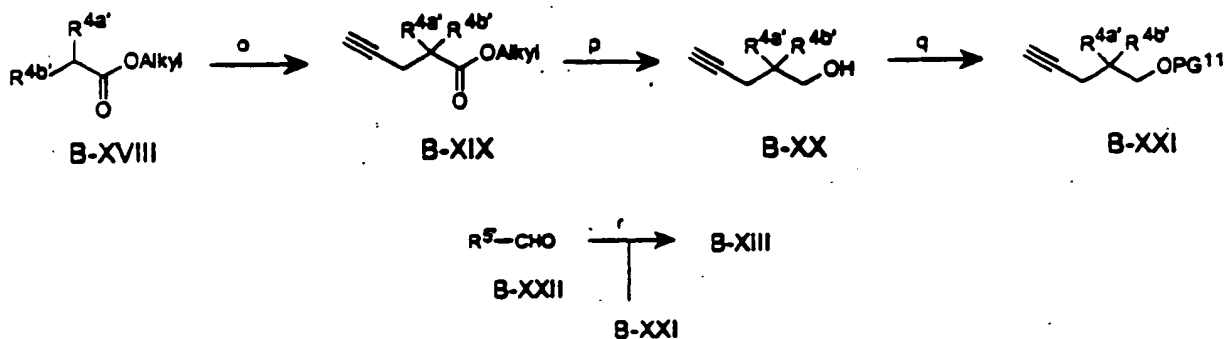
Die unter Schritt f) eingeführte Schutzgruppe PG^9 wird nach den unter Schritt g) beschriebenen Verfahren gespalten.

Schritt n (B-XVI \rightarrow B-XVII):

Die Oxidation des Alkohols B-XVI zum Aldehyd der allgemeinen Formel B-XVII erfolgt nach den unter h) genannten Verfahren. Bevorzugt ist die Oxidation nach Swern.

Alternativ können die Verbindungen der allgemeinen Formel B-XIII über den in Schema 5 beschriebenen Weg hergestellt werden.

Schema 5



Schritt o (B-XVIII \rightarrow B-XIX):

Ausgehend von wohlfeil erhältlichen Essigesterderivaten der allgemeinen Formel B-XVIII, in denen R^{4a'} und R^{4b'} die oben genannten Bedeutungen haben, wird das Esterenolat durch Einwirkung starker Basen wie z.B. Lithiumdiisopropylamid, Lithiumhexamethyldisilazan bei niedrigen Temperaturen hergestellt und mit 3-Halogen-1-propin, vorzugsweise 3-Brom-1-propin zu Verbindungen der allgemeinen Formel B-XIX umgesetzt.

Schritt p (B-XIX \rightarrow B-XX):

Die Reduktion des Esters B-XIX zum Alkohol B-XX erfolgt nach den unter Schritt e) beschriebenen Methoden, vorzugsweise unter Verwendung von Diisobutylaluminiumhydrid.

Schritt q (B-XX \rightarrow B-XXI):

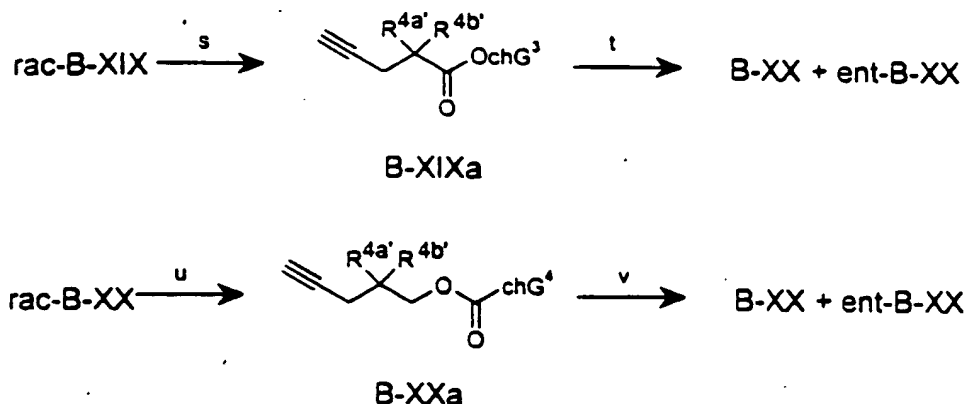
Die Hydroxylgruppe in B-XX kann nach den unter a) genannten Bedingungen mit einer Schutzgruppe PG¹¹ versehen werden. Bevorzugt sind Silizium haltige Schutzgruppen, die unter sauren Reaktionsbedingungen oder Anwendung von Fluorid gespalten werden können, wie z.B. der Trimethylsilyl-, Triethylsilyl-, tert.-Butyldimethylsilyl-, tert.-Butyldiphenylsilyl-, Tribenzylsilyl-, Triisopropylsilyl-Rest. Besonders bevorzugt ist der tert.-Butyldimethylsilyl-Rest.

Schritt r (B-XXI \rightarrow B-XIII):

Das Acetylen B-XXI kann nach den, dem Fachmann bekannten Verfahren deprotoniert und das erhaltene Acetylid mit Carbonylverbindungen der allgemeinen Formel B-XXII, in der R^{5'} die oben genannte Bedeutung hat, zu einem Alkohol der allgemeinen Formel XIII umgesetzt werden. Zur Deprotonierung eignen sich Alkylalkaliverbindungen wie z.B. Butyllithium oder andere starke Basen wie z.B. Alkalihexamethyldisilazane oder Lithiumdiisopropylamid. Bevorzugt wird n-Butyllithium.

Auf dem in Schema 5 beschriebenen Weg werden zunächst die racemischen Verbindungen rac-B-XIII erhalten. Optional bieten die durchlaufenen Stufen rac-B-XIX bzw. rac-B-XX gemäß Schema 6 die Möglichkeit zur chemischen Racematspaltung und somit auch einen Zugang zu den enantiomerenreinen Verbindungen B-XX bzw. ent-B-XX, sofern R^{4a'} nicht identisch ist mit R^{4b'}.

39



5 Schritt *s* (*rac*-B-XIX \rightarrow B-XIXa):

Die racemische Verbindung *rac*-B-XIX lässt sich mit einem chiralen, optisch rein erhältlichen Alkohol chG³-OH nach den, dem Fachmann bekannten Methoden, beispielsweise dem unter Schritt d) genannten Verfahren zu einem Gemisch der diastereomeren Ester B-XIXa umestern und mit einfachen chromatographischen Methoden trennen. Als chirale Alkohole kommen beispielsweise Pulegol, 2-Phenylcyclohexanol, 2-Hydroxy-1,2,2-triphenylethanol, 8-Phenylmenthol in Betracht.

Schritt *t* (B-XIXa \rightarrow B-XX und *ent*-B-XX):

Die diastereomereinreinen Ester B-XIXa lassen sich jeweils nach dem unter Schritt e beschriebenen Verfahren zu den Alkoholen B-XX bzw. *ent*-B-XX reduzieren, wobei die unter Schritt *s* beschriebene Hilfskomponente chG³-OH wiedergewonnen werden kann.

Schritt *u* (*rac*-B-XX \rightarrow B-XXa):

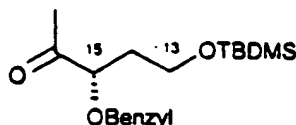
Die racemische Verbindung *rac*-B-XX lässt sich mit einer chiralen, optisch rein erhältlichen Säure chG⁴-CO₂H, deren Ester, Anhydrid oder Säurehalogenid nach den, dem Fachmann bekannten Methoden zu einem Gemisch der diastereomeren Ester XXa umsetzen und mit einfachen chromatographischen Methoden trennen. Als chirale Säuren kommen beispielsweise Äpfelsäure, Weinsäure bzw. deren Derivate in Betracht.

25 Schritt *v* (B-XXa \rightarrow B-XX und *ent*-B-XX):

Die diastereomereinreinen Ester B-XXa lassen sich jeweils nach dem unter Schritt e beschriebenen Verfahren zu den Alkoholen B-XX bzw. *ent*-B-XX reduzieren, oder nach den, dem Fachmann bekannten Methoden verseifen wobei im letztgenannten Fall die unter Schritt *u* beschriebene Hilfskomponente chG⁴-CO₂H wiedergewonnen werden kann.

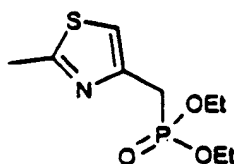
Darstellung der Teilfragment C:

Es ist bekannt, daß die Verbindung der Formel

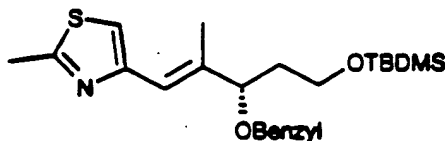


(TBDMS steht für einen tert.-Butyldimethylsilylrest) zur Synthese des C13-C16-Fragments (Epothilon-Zählweise) von Epothilon A verwendet werden kann (Schinzer et. al. Chem. Eur. J. 1996, 2, No. 11, 1477-1482). Die von Schinzer et al. beschriebene Synthese führt die benötigte Chiralität über eine kinetische Racematspaltung nach Sharpless ein. Eine notwendige chromatographische Trennung, ein ungenügender Enantiomerenüberschuß (80% ee) und eine geringe Gesamtausbeute disqualifizieren diesen Weg für eine industrielle Synthese, die hohe Ausbeuten und hohe optische Reinheit der Syntheseprodukte erfordert.

Es ist weiterhin bekannt, daß der oben genannte Synthesebaustein mit dem Phosphonat der Formel



durch Wittig-Reaktion in eine Verbindung der Formel



überführt werden kann, die dann zur Einführung des C13-C20-Fragments für die Epothilonsynthese genutzt werden kann.

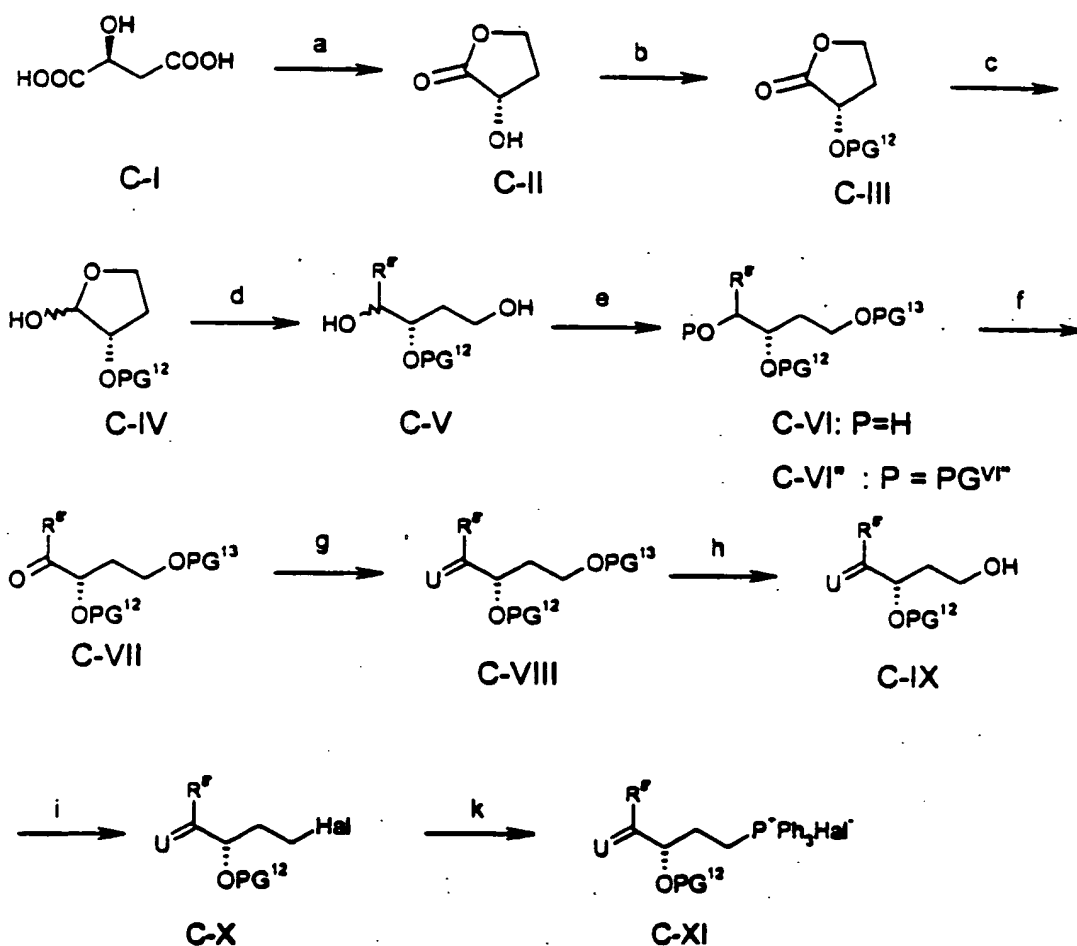
Teilfragment der Formel C können aus wohlfeiler, preiswert erhältlicher Äpfelsäure in effizienter Weise mit hoher optischer Reinheit (>99,5% ee) hergestellt werden.

Die Synthese wird im folgenden Schema 7 am Beispiel der L-(-)-Äpfelsäure (C-I) beschrieben. Ausgehend von D-(+)-Äpfelsäure (ent-C-I) erhält man die entsprechenden

enantiomeren Verbindungen (ent-C-II bis ent-C-XI) und ausgehend von racemischer Äpfelsäure (rac-C-I) die entsprechenden racemischen Verbindungen (rac-C-II bis rac-C-XI).

5

Schema 7



10

Schritt a (Äpfelsäure C-I \Rightarrow C-II):

L-(-)-Äpfelsäure wird nach einem, literaturbekannten Verfahren (Liebigs Ann. Chem. 1993, 1273-1278) in das Hydroxylacton C-II überführt.

15

Schritt b (C-II \Rightarrow C-III):

Die freie Hydroxygruppe in Verbindung C-II wird nach den, dem Fachmann bekannten Methoden geschützt. Als Schutzgruppe PG^{12} kommen die, dem Fachmann bekannten

Schutzgruppen, wie sie schon vorstehend für PG⁴ im Schritt a (A-II ### A-III) genannt wurden, in Frage.

Bevorzugt sind solche Schutzgruppen, die unter Einwirkung von Fluorid gespalten werden können, aber unter schwach sauren Reaktionsbedingungen stabil sind, wie z.B. der tert.-Butyldiphenylsilyl-, tert.-Butyldimethylsilyl-, oder Triisopropylsilyl-Rest.

Besonders bevorzugt sind der tert.-Butyldiphenylsilyl- und der tert.-Butyldimethylsilyl-Rest.

Schritt c (C-III \rightarrow C-IV):

Das Lacton C-III wird zum Lactol C-IV nach den dem Fachmann bekannten Methoden reduziert. Als Reduktionsmittel eignen sich in ihrer Reaktivität modifizierte Aluminiumhydride wie z.B. Diisobutylaluminiumhydrid. Die Reaktion erfolgt in einem inerten Lösungsmittel wie z.B. Toluol, vorzugsweise bei niedrigen Temperaturen (-20 bis -100°C).

Schritt d (C-IV \rightarrow C-V):

Die Umsetzung des Lactols C-IV zu Verbindungen der Formel C-V erfolgt mit metallorganischen Verbindungen der allgemeinen Formel M-R^{8'} worin M für ein Alkalimetall, vorzugsweise Lithium oder ein zweiwertiges Metall MX steht, worin X ein Halogen repräsentiert und R^{8'} die oben genannten Bedeutungen aufweist. Als zweiwertiges Metall ist bevorzugt Magnesium und Zink, als Halogen X ist bevorzugt Chlor, Brom und Iod.

Schritt e (C-V \rightarrow C-VI):

Die primäre Hydroxylgruppe in Verbindung C-V wird nach den, dem Fachmann bekannten Methoden selektiv gegenüber der sekundären Hydroxylgruppe geschützt. Die sekundäre Hydroxygruppe wird gegebenenfalls anschließend ebenfalls nach bekannten, dem Fachmann geläufigen Methoden geschützt.

Als Schutzgruppen PG¹³ und PG^{VI} kommen die, dem Fachmann bekannten Schutzgruppen, wie sie schon vorstehend für PG⁴ im Schritt a (A-II ### A-III) genannt wurden, in Frage.

Bevorzugt sind solche Schutzgruppen, die unter schwach sauren Reaktionsbedingungen selektiv in Gegenwart der Schutzgruppe PG¹⁰, die aus dem Baustein A in die Synthese der Verbindung der allgemeinen Formel I eingebracht wird, gespalten werden können, wie z.B. der Trimethylsilyl-, Triethylsilyl-, -tert.-Butyldimethylsilyl-Rest.

Besonders bevorzugt ist der tert.-Butyldimethylsilyl-Rest.

Schritt f (C-VI \rightarrow C-VII):

Die Oxidation des sekundären Alkohols in C-VI zum Keton C-VII erfolgt nach den, dem Fachmann bekannten Methoden. Beispielsweise genannt sei die Oxidation mit Pyridiniumchlorochromat, Pyridiniumdichromat, Chromtrioxid-Pyridin-Komplex, die Oxidation nach Swern oder verwandter Methoden z.B. unter Verwendung von Oxalylchlorid in Dimethylsulfoxid, die Verwendung des Dess-Martin-Periodinans, die Verwendung von Stickstoffoxiden wie z.B. N-Methyl-morpholino-N-oxid in Gegenwart geeigneter Katalysatoren wie z.B. Tetrapropylammoniumperruthenat in inerten Lösungsmitteln. Bevorzugt ist die Oxidation nach Swern.

10 Schritt g (C-VII \rightarrow C-VIII):

Für Verbindungen in denen U gleich CR^{10'}R^{11'} ist, wird diese Gruppierung nach den dem Fachmann bekannten Verfahren etabliert. Hierzu eignen sich Methoden wie z.B. die Wittig- oder Wittig/Horner-Reaktion, die Addition einer metallorganischen Verbindung MCHR^{10'}R^{11'} unter Abspaltung von Wasser. Bevorzugt ist die Wittig- und Wittig/Horner-Reaktion unter Verwendung von Phosphoniumhalogeniden des Typs CR^{10'}R^{11'}P(Ph)₃⁺Hal⁻ oder Phosphonaten des Typs CR^{10'}R^{11'}P(O)(OAlkyl)₂ mit Ph gleich Phenyl, R^{10'}, R^{11'} und Halogen in den bereits genannten Bedeutungen mit starken Basen wie z.B. n-Butyllithium, Kalium-tert.-butanolat, Natriummethanolat, Natriumhexamethyldisilazan; als Base bevorzugt ist n-Butyllithium.

20 Für Verbindungen, in denen U zwei Alkoxygruppen OR²³ oder eine C₂-C₁₀-Alkylen- α,ω -dioxygruppe darstellt, wird das Keton nach den dem Fachmann bekannten Methoden beispielsweise unter Verwendung eines Alkohols HOR²³ oder eines C₂-C₁₀-Alkylen- α,ω -diols unter Säurekatalyse ketalisiert.

25 Schritt h (C-VIII \rightarrow C-IX):

Die unter e eingeführte Schutzgruppe PG¹³ wird nun nach den dem Fachmann bekannten Verfahren selektiv in Gegenwart von PG¹² gespalten. Handelt es sich um eine sauer abspaltbare Schutzgruppe so erfolgt die Spaltung bevorzugt unter schwach sauren Bedingungen, wie z.B. durch Umsetzung mit verdünnten organischen Säuren in inerten Lösungsmitteln. Bevorzugt ist Essigsäure.

30 Schritt i (C-IX \rightarrow C-X):

Gegebenenfalls wird die freie primäre Hydroxylgruppe nach den dem Fachmann bekannten Verfahren in ein Halogenid überführt. Bevorzugte Halogenide sind Chlor, besonders ab r Brom und Iod. Die Substitution der Hydroxylgruppe gegen ein Brom kann z.B. mittels Triphenylphosphin/Tetrabrommethan aber auch nach jedem anderen dem Fachmann bekannten Verfahren erfolgen. Die Etablierung eines Iodatoms kann aus dem Bromid durch Substitution z.B. nach Finkelstein mit Natriumiodid in Aceton erfolgen.

Auch die direkte Überführung der Hydroxylgruppe in das Iodid ist möglich, z.B. unter Verwendung von elementarem Iod, Imidazol und Triphenylphosphin in Dichlormethan. Soll U letztendlich für H/OR⁹ mit R⁹ in der Bedeutung eines Wasserstoffatoms stehen, wird die Umwandlung der primären Hydroxygruppe in ein Halogenatom auf der Stufe der Verbindung C-VI' nach selektiver Entschützung der primären Hydroxygruppe vorgenommen.

Schritt k (C-X → C-XI):

Soll die Verknüpfung der C13-C16-Einheit mit der Position 12 des Epothilonrestes bzw. von Epothilonbruchstücken, z.B. einer C7-C12-Einheit durch Wittigreaktion erfolgen, wie z.B. in Nature Vol. 387, 268-272 (1997) beschrieben, so werden ausgehend von den Halogeniden C-X nach den dem Fachmann bekannten Verfahren die Triphenylphosphonium-halogenide (R²¹ = P(Ph)₃⁺Hal⁻), Alkyl- bzw. Arylphosphonate (R²¹ = P(O)(OQ)₂) oder Phosphinoxide (R²¹ = P(O)Ph₂) des Typs C-XI hergestellt. Ph bedeutet dabei Phenyl; Hal steht für F, Cl, Br oder I und Q ist ein C₁-C₁₀-Alkyl- oder Phenylrest.

Zur Darstellung der Phosphoniumsalze eignet sich z.B. die Umsetzung der entsprechenden Halogenide mit Triphenylphosphin in Lösungsmitteln wie Toluol oder Benzol.

Die Darstellung der Phosphonate kann z.B. durch Reaktion der Halogenide C-X mit einem metallierten Dialkylphosphit erfolgen. Die Metallierung erfolgt üblicherweise mit starken Basen wie z.B. Butyllithium.

Die Darstellung der Phosphinoxide kann z.B. durch Umsetzung der Halogenide C-X mit metalliertem Diphenylphosphin und anschließender Oxidation erfolgen. Für die Metallierung eignen sich ebenfalls starke Basen wie Butyllithium. Die anschließende Oxidation zum Phosphinoxid kann dann z.B. mit verdünnter wässriger Wasserstoffperoxid-Lösung erfolgen.

Es wurde gefunden, daß Verbindungen der Formel C' aus wohlfeiler, preiswert erhältlicher, enantiomerenreiner Äpfelsäure überraschenderweise in effizienter Weise mit hoher optischer Reinheit (>99,5%ee) hergestellt werden können, obwohl prinzipiell bei dem beschriebenen erfindungsgemäßen Verfahren die Möglichkeit zur vollständigen oder teilweisen Racemisierung bestehen würde.

Wie eingangs erwähnt, liefert das bekannte Verfahren diejenigen Verbindungen, worin R¹ eine Methylgruppe, R² ein tert.-Butyldimethylsilyl- oder Benzylrest, R³ ein O-tert.-Butyldimethylsilylrest und X ein Sauerstoffatom oder ein (2-Methylthiazol-4-yl)methylen-rest ist, nur in einer optischen Reinheit von ca. 80% ee.

Außerdem sind die chemischen Ausbeuten des erfindungsgemäßen Verfahrens wesentlich höher als die bei den von Schinzer et al. beschriebenen Verfahren angegebenen Ausbeuten. Beispielsweise ist die Ausbeute an nach dem erfindungsgemäßen Verfahren hergestelltem (3S)-5-[[Dimethyl(1,1-dimethylethyl)silyl]oxy]-3-[[[(1,1-dimethylethyl)diphenylsilyl]oxy]-2-pentanon

5 ausgehend von L-(-)-Äpfelsäure mit 26,5% fast doppelt so hoch wie die von Schinzer et al. bei der Herstellung von (3S)-3-Benzoyloxy-5-[[dimethyl(1,1-dimethylethyl)silyl]oxy]-2-pentanon (14,35%; Chem. Eur. J. 1996, 2, No. 11, 1477-1482) angegebenen bzw. bei der Herstellung von (3S)-3-[[Dimethyl(1,1-dimethylethyl)silyl]oxy]-5-[[dimethyl(1,1-dimethylethyl)silyl]oxy]-2-pentanon (20,58%; Angew. Chem. 1997, 109, Nr. 5, 543-544) erzielten Ausbeute.

10 Dieser Vergleich beruht auf den in den genannten Literaturstellen angegebenen Ausbeuten, wobei -wie schon vorstehend erwähnt- zu berücksichtigen ist, daß die nach den bekannten Verfahren erhaltenen Verbindungen nicht enantiomerenrein anfallen, so daß die tatsächliche Ausbeute der betreffenden enantiomerenreinen Verbindung niedriger liegt und zur Gewinnung einer enantiomerenreinen Verbindung ein weiterer Reinigungsschritt auf dieser oder einer späteren

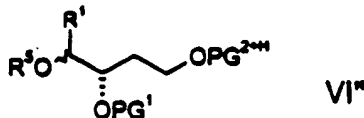
15 Verfahrenstufe nötig wird.

Darüber hinaus ermöglicht das erfindungsgemäße Verfahren eine sehr breite Variation der Substituenten in diesem C13-C16-Baustein.

20 Die vorliegende Erfindung betrifft somit ein Verfahren zur Herstellung der Verbindungen der allgemeinen Formel C', welches dadurch gekennzeichnet ist, daß L-(-)-Äpfelsäure, D-(+)-Äpfelsäure oder racemische Äpfelsäure als Ausgangsprodukt verwendet wird.

25 Bevorzugt wird optisch reine D-(+)- oder L-(-)-Äpfelsäure verwendet.

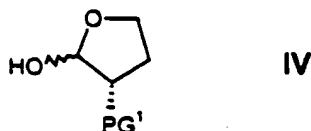
Die Erfindung betrifft auch die in dem Verfahren auftretenden Zwischenverbindungen der allgemeinen Formel V, VI und VT (nachstehend zusammengefaßt als VT')



35 worin

R¹, PG¹ und R⁵ die in der allgemeinen Formel C' angegebene Bedeutung haben und PG^{2+H} für ein Wasserstoffatom oder eine Schutzgruppe PG² stehen.

Diese Verbindungen werden erfindungsgemäß dadurch hergestellt, daß an eine Verbindung der allgemeinen Formel IV



worin

PG¹ die in der allgemeinen Formel C angegebene Bedeutung hat, unter Öffnung des Lactolringes eine Organometallverbindung der allgemeinen Formel



worin

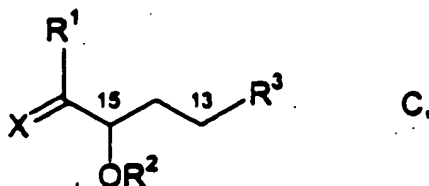
R¹ die in der allgemeinen Formel C' angegebene Bedeutung hat, und Y für ein Alkalimetallatom oder MZ steht, wobei M ein zweiwertiges Metallatom und Z ein Halogenatom ist,

addiert wird.

Als Alkaliatom ist Lithium bevorzugt.

Im Falle von MZ ist für das zweiwertige Metallatom Magnesium und Zink bevorzugt; als Halogenatom kommt in erster Linie Chlor, Brom und Jod in Betracht.

Die vorliegende Erfindung betrifft außerdem die neuen C13-C16-Epothilon-Bausteine der allgemeinen Formel C



worin

R¹ Wasserstoff, C₁-C₂₀-Alkyl, Aryl, C₇-C₂₀-Aralkyl, die alle substituiert sein können,
 R² Wasserstoff oder eine Schutzgruppe PG¹,
 R³ eine Hydroxygruppe, Halogen, eine geschützte Hydroxygruppe OPG², ein Phosphoniumhalogenidrest PPh₃⁺Hal⁻ (Ph = Phenyl; Hal = F, Cl, Br, I), ein

Phosphonatrest $P(O)(OQ)_2$ ($Q = C_1-C_{10}$ -Alkyl oder Phenyl) oder ein
 Phosphinoxidrest $P(O)Ph_2$ ($Ph = Phenyl$),
 X ein Sauerstoffatom, zwei Alkoxygruppen OR^4 , eine C_2-C_{10} -Alkylen- α,ω -
 dioxgruppe, die geradkettig oder verzweigt sein kann, H/OR^5 oder eine
 5 Gruppierung CR^6R^7 ,
 wobei
 R^4 für einen C_1-C_{20} -Alkylrest,
 R^5 für Wasserstoff oder eine Schutzgruppe PG^3 ,
 R^6, R^7 gleich oder verschieden sind und für Wasserstoff, einen C_1-C_{20} -
 10 Alkyl-, Aryl-, C_7-C_{20} -Aralkylrest oder R^6 und R^7 zusammen mit
 dem Methylenkohlenstoffatom gemeinsam für einen 5- bis 7-
 gliedrigen carbocyclischen Ring
 stehen,
 bedeuten,
 15 wobei nicht gleichzeitig
 R^1 eine Methylgruppe, R^2 ein tert.-Butyldimethylsilyl- oder Benzylrest, R^3 ein O-
 tert.-Butyldimethylsilylrest und X ein (2-Methylthiazol-4-yl)methylen-rest oder
 R^1 eine Methylgruppe, R^2 ein tert.-Butyldimethylsilylrest, R^3 ein
 Triphenylphosphoniumiodidrest und X ein (2-Methylthiazol-4-yl)methylen-rest
 20 sein können.

Durch den ersten Disclaimer werden diejenigen Verbindungen ausgenommen, die bereits von
 Schinzer et al. nach einem anderen, als dem erfindungsgemäßen Verfahren hergestellt wurden
 (Chem. Eur. J. 1996, 2, No. 11, 1477-1482 und Angew. Chem. 1997, 109, Nr. 5, 543-544).

Der zweite Disclaimer berücksichtigt das von K. C. Nicolaou et al. in Nature, Vol. 387; 1997, 268-
 272, erwähnte (5E,3S)-[3-[(1,1-Dimethylethyl)dimethylsilyl]oxy]-4-methyl-5-(2-methylthiazol-4-
 yl)-pent-4-en-1-yl]-triphenylphosphoniumiodid.

Für die nähere Erklärung der in den Verbindungen der allgemeinen Formel C vorkommenden
 Substituenten $R^1, R^4, R^6, R^7, PG^1, PG^2$ und PG^3 gelten die vorstehend für die Substituenten der
 allgemeinen Formel C' gemachten Ausführungen.

Erfindungsgemäß sind solche Verbindungen der allgemeinen Formel C bevorzugt, worin

R^1 für ein Wasserstoffatom, einen gegebenenfalls substituierten C_1-C_4 -Alkylrest, einen
 gegebenenfalls mit 1 bis 3 Resten, ausgewählt aus der Gruppe der Substituenten Halogen, freie

Hydroxygruppe oder geschützte Hydroxygruppe OPG⁴, C₁-C₄-Alkyl, Azido, Nitro, Nitril und Amino (NH₂), substituierten Phenylrest steht, und/oder

X für ein Sauerstoffatom steht, und/oder

der für R⁶ und/oder R⁷ stehende Arylrest für einen gegebenenfalls mit 1 bis 3 Resten, ausgewählt aus der Gruppe der Substituenten Halogen, freie Hydroxygruppe oder geschützte Hydroxygruppe OPG⁵, CO₂H, CO₂-Alkyl, C₁-C₄-Alkyl, Azido, Nitro, Nitril, Amino (NH₂), substituierten Phenylrest oder für einen gegebenenfalls mit 1 bis 2 C₁-C₄-Alkylresten substituierten 5- oder 6-

gliedrigen Heteroarylrest, insbesondere für einen aus der Gruppe 2-, 3-Furanyl-, 2-, 3-, 4-Pyridinyl-, 2-, 4-, 5-Thiazolyl-, 2-, 4- und 5-Imidazolylrest, der gegebenenfalls durch 1 oder 2 C₁-C₄-Alkylreste substituiert ist, ausgewählten Substituenten steht und/oder

PG¹, PG² und PG³ aus der Gruppe der Substituenten Methoxymethyl-, Methoxyethyl-, Ethoxyethyl-, Tetrahydropyranyl-, Tetrahydrofuranyl-, Trimethylsilyl-, Triethylsilyl-, tert.-Butyldimethylsilyl-, tert.-Butyldiphenylsilyl-, Tribenzylsilyl-, Triisopropylsilyl-, Benzyl-, para-Nitrobenzyl-, para-Methoxybenzyl-, Acetyl-, Propionyl-, Butyryl- und Benzoylrest ausgewählt sind,

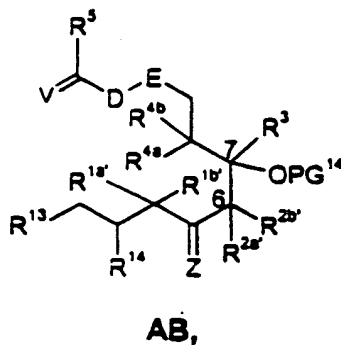
insbesondere PG¹ ein tert.-Butyldiphenylsilyl-, tert.-Butyldimethylsilyl-, oder Triisopropylsilyl- und

insbesondere PG² ein tert.-Butyldimethylsilyl-, Acetyl, Benzoyl-, Benzyl-, Tetrahydropyranyl-Rest ist.

Als Schutzgruppen PG⁴ und PG⁵ kommen alle schon vorstehend für PG¹, PG² und PG³ angegebenen Schutzgruppen in Frage.

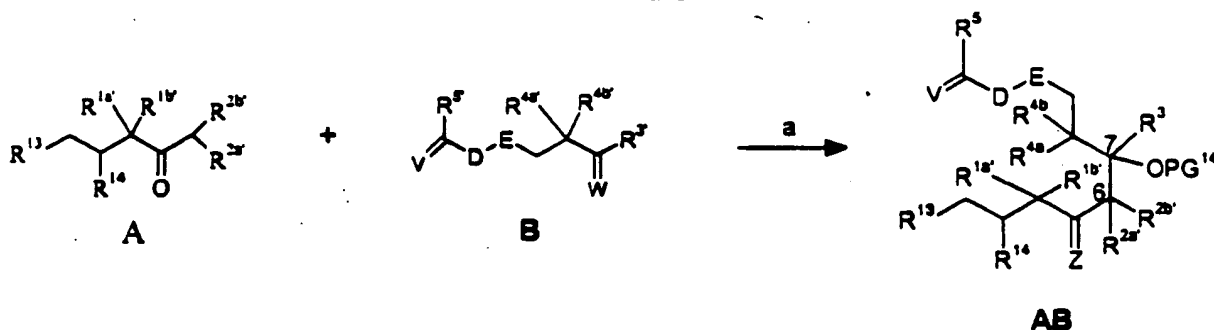
Darstellung der Teilfragmente ABC und deren Zyklisierung zu I:

Teilfragmente der allgemeinen Formel AB



worin R1a', R1b', R2a', R2b', R3, R4a, R4b, R5, R13, R14, D, E, V und Z die bereits genannten Bedeutungen haben und PG14 ein Wasserstoffatom oder eine Schutzgruppe PG darstellt, werden aus den zuvor beschriebenen Fragmenten A und B nach dem in Schema 8 gezeigten Verfahren erhalten.

Schema 8

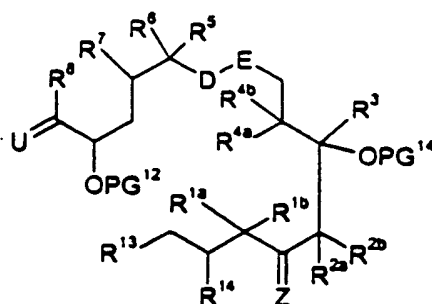


Schritt a (A + B → AB):

- Die Verbindung B, worin W die Bedeutung eines Sauerstoffatoms hat und eventuell vorhandene zusätzliche Carbonylgruppen geschützt sind, wird mit dem Enolat einer Carbonylverbindung der allgemeinen Formel A alkyliert. Das Enolat wird durch Einwirkung starker Basen wie z.B. Lithiumdiisopropylamid, Lithiumhexamethyldisilazan bei niedrigen Temperaturen hergestellt.

Teilfragmente der allgemeinen Formel ABC

50

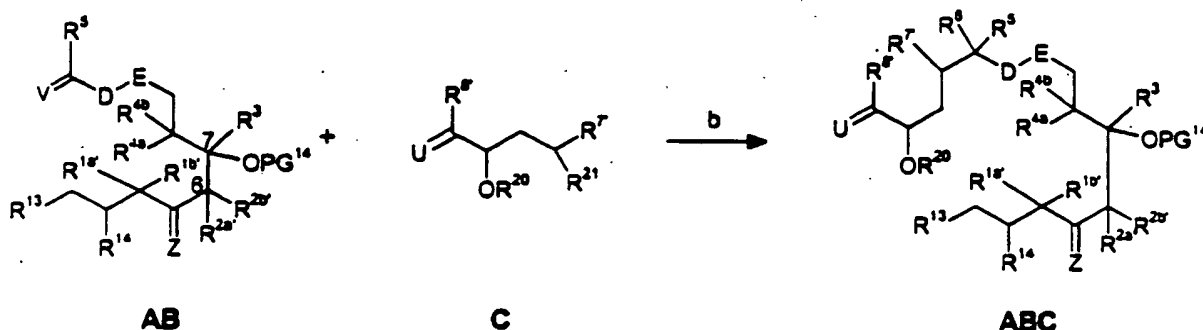


ABC.

worin R1a', R1b', R2a', R2b', R3, R4a, R4b, R5, R6, R7, R8, R13, R14, D, E, U und Z die bereits genannten Bedeutungen haben, werden aus den zuvor beschriebenen Fragmenten AB und C nach dem in Schema 9 gezeigten Verfahren erhalten.

5

Schema 9



10 Schritt b ($AB + C \rightarrow ABC$):

Die Verbindung C, in der R²¹ die Bedeutung eines Wittigsalzes hat und eventuell vorhandene zusätzliche Carbonylgruppen geschützt sind, wird durch eine geeignete Base wie z.B. n-Butyllithium, Lithiumdiisopropylamid, Kalium-tert.butanolat, Natrium- oder Lithium-hexamethyldisilazid deprotoniert und mit einer Verbindung AB, worin V die Bedeutung eines Sauerstoffatoms hat, umgesetzt.

Schritt c (ABC-Verfahren):

Die Verbindungen ABC, in denen R¹³ eine Carbonsäure CO₂H und R²⁰ ein Wasserstoffatom darstellt, setzt man nach den, dem Fachmann bekannten Methoden für die Bildung großer Macrolide zu Verbindungen der Formel I, in denen Y die Bedeutung eines Sauerstoffatoms besitzt, um. Bevorzugt wird die in "Reagents for Organic Synthesis, Vol. 16, p 353" beschriebene Methode unter Verwendung von 2,4,6-Trichlorbenzoesäurechlorid und geeigneten Basen wie z.B. Triethylamin, 4-Dimethylaminopyridin, Natriumhydrid.

25

Schritt d (ABC \rightarrow I):

Die Verbindungen ABC, in denen R¹³ eine Gruppe CH₂OH und R²⁰ ein Wasserstoffatom darstellt, lassen sich vorzugsweise unter Verwendung von Triphenylphosphin und Azodiestern wie beispielsweise Azodicarbonsäurediethylester zu Verbindungen der Formel I, in denen Y die Bedeutung zweier Wasserstoffatome hat, umsetzen.

Die Verbindungen ABC, in denen R¹³ eine Gruppe CH₂OSO₂Alkyl oder CH₂OSO₂Aryl oder CH₂OSO₂Aralkyl und R²⁰ ein Wasserstoffatom darstellt, lassen sich nach Deprotonierung mit geeigneten Basen wie beispielsweise Natriumhydrid, n-Butyllithium, 4-Dimethylaminopyridin, Hünig-Base, Alkylhexamethyldisilazanen zu Verbindungen der Formel I, in denen Y die Bedeutung zweier Wasserstoffatome hat, cyclisieren.

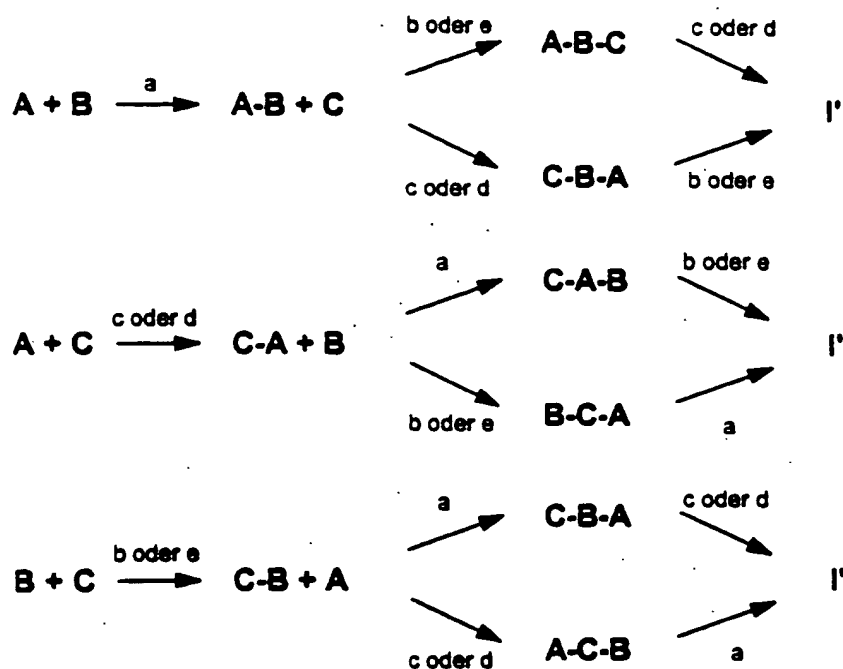
Die flexible Funktionalisierung der beschriebenen Bausteine A, B und C gewährleistet auch ein von dem oben beschriebenen Verfahren abweichende Verknüpfungsreihenfolge, die zu den Bausteinen ABC führt. Diese Verfahren sind in der folgenden Tabelle zusammengestellt:

5

Verknüpfungsmöglichkeiten	Verknüpfungsmethoden a bis e	Voraussetzungen
A + B → A-B	a: Aldol (siehe Schema 8)	Z = W = Sauerstoff
B + C → B-C	b: Wittig (analog Schema 9) e: McMurry	U = Sauerstoff und R ²¹ = Wittigsalz oder Phosphinoxid oder Phosphonat U = V = Sauerstoff
A + C → A-C	c: Veresterung (z. B. 2,4,6-Trichlorbenzoylchlorid / 4-Dimethylaminopyridin) d: Veretherung (z. B. Mitsunobu)	R ¹³ = CO ₂ R ^{13b} oder COHal und R ²⁰ = Wasserstoff R ¹³ = CH ₂ OH und R ²⁰ = Wasserstoff oder SO ₂ -Alkyl oder SO ₂ -Aryl oder SO ₂ -Aralkyl

Nach diesen Verfahren lassen sich die Bausteine A, B und C, wie in Schema 10 angegeben, verknüpfen:

Schema 10



Freie Hydroxylgruppen in I, A, B, C, AB, ABC können durch Veretherung oder Veresterung, freie Carbonylgruppen durch Ketalisierung, Enoletherbildung oder

15 Reduktion weiter funktionell abgewandelt sein.

Die Erfindung betrifft alle Stereoisomeren dieser Verbindungen und auch deren Gemische.

Biologische Wirkungen und Anwendungsbeispiele der neuen Derivate :

Die neuen Verbindungen der Formel I sind wertvolle Pharmaka. Sie interagieren mit Tubulin, indem sie gebildete Mikrotubuli stabilisieren und sind somit in der Lage, die Zellteilung phasenspezifisch zu beeinflussen. Dies betrifft vor allem schnell wachsende, neoplastische Zellen, deren Wachstum durch interzelluläre Regelmechanismen weitgehend unbeeinflusst ist. Wirkstoffe dieser Art sind prinzipiell geeignet zur Behandlung maligner Tumoren. Als Anwendungsbereich seien beispielweise genannt die Therapie von Ovarial-, Magen-, Colon-, Adeno-, Brust-, Lungen-, Kopf- und Nacken-
 10 Karzinomen, dem malignen Melanom, der akuten lymphozytären und myelocytären Leukämie. Die erfindungsgemäßen Verbindungen eignen sich aufgrund ihrer Eigenschaften prinzipiell zur Anti-Angiogenese-Therapie sowie zur Behandlung chronischer entzündlicher Erkrankungen wie beispielsweise der Psoriasis oder der Arthritis. Zur Vermeidung unkontrollierter Zellwucherungen an sowie der besseren
 15 Verträglichkeit von medizinischen Implantaten lassen sie sich prinzipiell in die hierfür verwendeten polymeren Materialien auf- bzw. einbringen. Die erfindungsgemäßen Verbindungen können alleine oder zur Erzielung additiver oder synergistischer Wirkungen in Kombination mit weiteren in der Tumorthherapie anwendbaren Prinzipien und Substanzklassen verwendet werden.

20 Als Beispiele seien genannt die Kombination mit

- Platinkomplexen wie z.B. Cisplatin, Carboplatin,
- interkalierenden Substanzen z.B. aus der Klasse der Anthracycline wie z.B. Doxorubicin oder aus der Klasse der Antrapyrazole wie z.B. CI-941,
- mit Tubulin interagierenden Substanzen z.B. aus der Klasse der Vinka-Alkaloide wie z.B. Vincristin, Vinblastin oder aus der Klasse der Taxane wie z.B. Taxol, Taxotere oder aus der Klasse der Makrolide wie z.B. Rhizoxin oder andere Verbindungen wie z.B. Colchicin, Combretastatin A-4,
- DNA Topoisomeraseinhibitoren wie z.B. Camptothecin, Etoposid, Topotecan, Teniposid,
- Folat- oder Pyrimidin-Antimetaboliten wie z.B. Lometrexol, Gemcitabin,
- DNA alkylierenden Verbindungen wie z.B. Adozelesin, Dystamycin A,
- Inhibitoren von Wachstumsfaktoren (z.B. von PDGF, EGF, TGF β , EGF) wie z.B. Somatostatin, Suramin, Bombesin-Antagonisten,
- Inhibitoren der Protein Tyrosin Kinase oder der Protein Kinasen A oder C wie z.B. Erbstatin, Genistein, Staurosporin, Ilmofofosin, 8-CI-cAMP,
- Antihormonen aus der Klasse der Antigestagene wie z.B. Mifepriston, Onapriston oder aus der Klasse der Antiöstrogenen wie z.B. Tamoxifen oder aus der Klasse der Antiandrogene wie z.B. Cyproteronacetat,

- Metastasen inhibierenden Verbindungen z.B. aus der Klasse der Eicosanoide wie z.B. PGI₂, PGE₁, 6-Oxo-PGE₁ sowie deren stabiler Derivate (z.B. Iloprost, Cicaprost, Misoprostol),
- Inhibitoren onkogener RAS-Proteine, welche die mitotische Signaltransduktion beeinflussen wie beispielsweise Inhibitoren der Farnesyl-Protein-Transferase,
- natürlichen oder künstlich erzeugten Antikörpern, die gegen Faktoren bzw. deren Rezeptoren, die das Tumorwachstum fördern, gerichtet sind wie beispielsweise der erbB2-Antikörper.

10 Die Erfindung betrifft auch Arzneimittel auf Basis der pharmazeutisch verträglichen, d.h. in den verwendeten Dosen nicht toxischen Verbindungen der allgemeinen Formel I, gegebenenfalls zusammen mit den üblichen Hilfs- und Trägerstoffen.

Die erfindungsgemäßen Verbindungen können nach an sich bekannten Methoden der Galenik zu pharmazeutischen Präparaten für die enterale, percutane, parenterale oder
15 lokale Applikation verarbeitet werden. Sie können in Form von Tabletten, Dragees, Gelkapseln, Granulaten, Suppositorien, Implantaten, injizierbaren sterilen wäßrigen oder öligen Lösungen, Suspensionen oder Emulsionen, Salben, Cremes und Gelen verabreicht werden.

Der oder die Wirkstoffe können dabei mit den in der Galenik üblichen Hilfsstoffen wie z.B.
20 Gummiarabikum, Talk, Stärke, Mannit, Methylcellulose, Laktose, Tensiden wie Tweens oder Myrj, Magnesiumstearat, wäßrigen oder nicht wäßrigen Trägern, Paraffinderivaten, Netz-, Dispergier-, Emulgier-, Konservierungsmitteln und Aromastoffen zur Geschmackskorrektur (z.B. etherischen Ölen) gemischt werden.

Die Erfindung betrifft somit auch pharmazeutische Zusammensetzungen, die als Wirkstoff zumindest eine erfindungsgemäße Verbindung enthalten. Eine Dosiseinheit enthält
25 etwa 0,1-100 mg Wirkstoff(e). Die Dosierung der erfindungsgemäßen Verbindungen liegt beim Menschen bei etwa 0,1-1000 mg pro Tag.

30 Die nachfolgenden Beispiele dienen der näheren Erläuterung der Erfindung, ohne sie darauf einschränken zu wollen:

Herstellung der Baustein in der allgemeinen Formel A aus Pantolacton bzw. aus Malonsäuredialkylestern:

Beispiel 1

(3S)-1-Oxa-2-oxo-3-(tetrahydropyran-2(RS)-yloxy)-4,4-dimethyl-cyclopentan

Die Lösung von 74,1 g (569 mmol) D-(-)-Pantolacton in 1 l wasserfreiem Dichlormethan versetzt man unter einer Atmosphäre aus trockenem Argon mit 102 ml 3,4-Dihydro-2H-pyran, 2 g p-Toluolsulfonsäure-Pyridiniumsalz und rührt 16 Stunden bei 23°C. Man gießt in eine gesättigte Natriumhydrogencarbonatlösung, trennt die organische Phase ab und trocknet über Natriumsulfat. Nach Filtration und Lösungsmittelabzug chromatographiert man den Rückstand an ca. 5 kg feinem Kieselgel mit einem Gemisch aus n-Hexan und Ethylacetat. Isoliert werden 119,6 g (558 mmol, 98%) der Titelverbindung als farbloses Öl.

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 1,13 (3H), 1,22 (3H), 1,46-1,91 (6H), 3,50-3,61 (1H), 3,86 (1H), 3,92 (1H), 4,01 (1H), 4,16 (1H), 5,16 (1H) ppm.

Beispiel 2 (2RS,3S)-1-Oxa-2-hydroxy-3-(tetrahydropyran-2(RS)-yloxy)-4,4-dimethyl-cyclopentan

Die Lösung von 117,5 g (548 mmol) der nach Beispiel 1 dargestellten Verbindung in 2,4 l wasserfreiem Toluol kühlt man unter einer Atmosphäre aus trockenem Argon auf -70°C, versetzt innerhalb 1 Stunde mit 540 ml einer 1,2 molaren Lösung von Diisobutylaluminiumhydrid in Toluol und rührt noch 3 Stunden bei -70°C. Man läßt auf -20°C erwärmen, versetzt mit gesättigter Ammoniumchloridlösung, Wasser und trennt die ausgefallenen Aluminiumsalze durch Filtration über Celite ab. Das Filtrat wird mit Wasser und gesättigter Natriumchloridlösung gewaschen und über Magnesiumsulfat getrocknet. Isoliert werden nach Filtration und Lösungsmittelabzug 111,4 g (515 mmol, 94%) der Titelverbindung als farbloses Öl, das man ohne Reinigung weiter umsetzt.

IR (CHCl₃): 3480, 3013, 2950, 2874, 1262, 1133, 1074, 1026 und 808 cm⁻¹.

Beispiel 3

(3S)-2,2-Dimethyl-3-(tetrahydropyran-2(R)-yloxy)-pent-4-en-1-ol und (3S)-2,2-Dimethyl-3-(tetrahydropyran-2(S)-yloxy)-pent-4-en-1-ol

Die Aufschlammung von 295 g Methyl-triphenylphosphoniumbromid in 2,5 l wasserfreiem Tetrahydrofuran versetzt man unter einer Atmosphäre aus trockenem Argon bei -60°C mit 313 ml einer 2,4 molaren Lösung von n-Butyllithium in n-Hexan, läßt auf 23°C erwärmen, eine Stunde nachrühren und kühlt auf 0°C. Man versetzt mit der Lösung von 66,2 g (306 mmol) der nach Beispiel 2 dargestellten Verbindung in 250 ml Tetrahydrofuran, läßt auf 23°C erwärmen und 18 Stunden rühren. Man gießt in eine gesättigte Natriumhydrogencarbonatlösung, extrahiert mehrfach mit Dichlormethan und

trocknet die vereinigten organischen Extrakte über Natriumsulfat. Nach Filtration und Lösungsmittelabzug chromatographiert man den Rückstand an ca. 5 l feinem Kieselgel mit einem Gradientensystem aus n-Hexan und Ethylacetat. Isoliert werden 36,5 g (170 mmol, 56%) des unpolaren, 14,4 g (67,3 mmol, 22%) des polaren THP-Isomeren der
5 Titelverbindung, sowie 7,2 g (33,3 mmol; 11%) des Ausgangsmaterials jeweils als farbloses Öl.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3), unpolares Isomer: δ = 0,78 (3H), 0,92 (3H), 1,41-1,58 (4H), 1,63-1,87 (2H), 3,18 (1H), 3,41 (1H), 3,48 (1H), 3,68 (1H), 3,94 (1H), 4,00 (1H), 4,43 (1H), 5,19 (1H), 5,27 (1H), 5,75 (1H) ppm.

10 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3), polares Isomer: δ = 0,83 (3H), 0,93 (3H), 1,42-1,87 (6H), 2,76 (1H), 3,30 (1H), 3,45 (1H), 3,58 (1H), 3,83 (1H), 3,89 (1H), 4,65 (1H), 5,12-5,27 (2H), 5,92 (1H) ppm.

Beispiel 4

15 (3S)-1-(tert.-Butyldiphenylsilyloxy)-2,2-dimethyl-pentan-3-(tetrahydropyran-2-yloxy)-pent-4-en

Die Lösung von 59,3 g (277 mmol) des nach Beispiel 3 dargestellten THP-Isomeren-Gemisches in 1000 ml wasserfreiem Dimethylformamid versetzt man unter einer Atmosphäre aus trockenem Argon mit 28 g Imidazol, 85 ml tert.-Butyldiphenylchlorsilan und rührt 16 Stunden bei 23°C. Man gießt in Wasser, extrahiert mehrfach mit
20 Dichlormethan, wäscht die vereinigten organischen Extrakte mit Wasser und trocknet über Natriumsulfat. Nach Filtration und Lösungsmittelabzug chromatographiert man den Rückstand an feinem Kieselgel mit einem Gradientensystem aus n-Hexan und Ethylacetat. Isoliert werden 106,7 g (236 mmol, 85%) der Titelverbindung als farbloses
25 Öl.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ = 0,89 (3H), 0,99 (3H), 1,08 (9H), 1,34-1,82 (6H), 3,40 (1H), 3,51 (2H), 3,76 (1H), 4,02 (1H), 4,67 (1H), 5,18 (1H), 5,23 (1H), 5,68 (1H), 7,30-7,48 (6H), 7,60-7,73 (4H) ppm.

30 Beispiel 5

(3S)-1-(tert.-Butyldiphenylsilyloxy)-2,2-dimethyl-3-(tetrahydropyran-2-yloxy)-pentan-5-ol

Die Lösung von 3,09 g (6,83 mmol) der nach Beispiel 4 dargestellten Verbindung in 82 ml Tetrahydrofuran versetzt man man unter einer Atmosphäre aus trockenem Argon bei
35 23°C mit 13,1 ml einer 1 molaren Lösung von Boran in Tetrahydrofuran und läßt 1 Stunde reagieren. Anschließend versetzt man unter Eiskühlung mit 16,4 ml einer 5%-igen Natronlaug sowie 8,2 ml einer 30%-igen Wasserstoffperoxidlösung und rührt weitere 30 Minuten. Man gießt in Wasser, extrahiert mehrfach mit Ethylacetat, wäscht die vereinigten organischen Extrakt mit Wasser, gesättigter Natriumchloridlösung und

trocknet über Magnesiumsulfat. Den nach Filtration und Lösungsmittelabzug erhaltenen Rückstand reinigt man durch Chromatographie an feinem Kiesigel mit einem Gradientensystem aus n-Hexan und Ethylacetat. Isoliert werden 1,78 g (3,78 mmol, 55%) der Titelverbindung als chromatographisch trennbares Gemisch der beiden THP-Epimeren sowie 0,44g (1,14 mmol, 17%) der Titelverbindung aus Beispiel 6 jeweils als farbloses Öl.

¹H-NMR (CDCl₃), unpolares THP-Isomer: δ = 0,80 (3H), 0,88 (3H), 1,10 (9H), 1,18-1,80 (9H), 3,27 (1H), 3,39 (1H), 3,48 (1H), 3,64 (1H), 3,83 (1H), 3,90-4,08 (2H), 4,49 (1H), 7,31-7,50 (6H), 7,58-7,73 (4H) ppm.

¹H-NMR (CDCl₃), polares THP-Isomer: δ = 0,89 (3H), 0,98 (3H), 1,08 (9H), 1,36-1,60 (4H), 1,62-1,79 (3H), 1,88 (1H), 2,03 (1H), 3,37 (1H), 3,50 (1H), 3,57 (1H), 3,62-3,83 (4H), 4,70 (1H), 7,30-7,48 (6H), 7,61-7,73 (4H) ppm.

Beispiel 6

(3S)-1-(tert.-Butyldiphenylsilyloxy)-2,2-dimethyl-pentan-3,5-diol

Die Lösung von 570 mg (1,55 mmol) der nach Beispiel 12 dargestellten Verbindung setzt man in Analogie zu Beispiel 5 um und isoliert nach Aufarbeitung und Reinigung 410 mg (1,06 mmol, 68%) der Titelverbindung als farbloses Öl.

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 0,82 (3H), 0,93 (3H), 1,08 (9H), 1,56-1,79 (2H), 3,11 (1H), 3,50 (2H), 3,78-3,92 (3H), 4,02 (1H), 7,34-7,51 (6H), 7,61-7,71 (4H) ppm.

Beispiel 7, Variante I

4(S)-[2-Methyl-1-(tert.-butyldiphenylsilyloxy)-prop-2-yl]-2,2-dimethyl-[1,3]dioxan

Die Lösung von 100 mg (0,212 mmol) der nach Beispiel 5 dargestellten Verbindungen in 2,6 ml wasserfreiem Aceton versetzt man unter einer Atmosphäre aus trockenem Argon mit 78,9 mg Kupfer(II)sulfat, einer Spatelspitze p-Toluolsulfonsäure-Monohydrat und rührt 16 Stunden bei 23°C. Man versetzt mit gesättigter Natriumhydrogencarbonatlösung, extrahiert mehrfach mit Diethylether, wäscht mit gesättigter Natriumchloridlösung und trocknet über Natriumsulfat. Den nach Filtration und Lösungsmittelabzug erhaltenen Rückstand reinigt man durch Chromatographie an feinem Kieselgel mit einem Gradientensystem aus n-Hexan und Ethylacetat. Isoliert werden 24 mg (56 μ mol, 27%) der Titelverbindung als farbloses Öl.

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 0,83 (3H), 0,89 (3H), 1,07 (9H), 1,30 (1H), 1,36 (3H), 1,44 (3H), 1,71 (1H), 3,24 (1H), 3,62 (1H), 3,86 (1H), 3,91-4,03 (2H), 7,31-7,48 (6H), 7,61-7,74 (4H) ppm.

Variante II

320 mg (0,88 mmol) der nach Beispiel 6 dargestellten Verbindung setzt man in Analogie zu Beispiel 7; Variante I um und isoliert nach Aufarbeitung und Reinigung 234 mg (0,548 mmol, 62%) der Titelverbindung.

Variant III

Die Lösung von 5,60 g (14,5 mmol) der nach Beispiel 6 dargestellten Verbindung in 250 ml wasserfreiem Dichlormethan versetzt man unter einer Atmosphäre aus trockenem Argon mit 10 ml 2,2-Dimethoxypropan, 145 mg Campher-10-sulfonsäure und rührt 6 Stunden bei 23°C. Man versetzt mit Triethylamin, verdünnt mit Ethylacetat, wäscht mit gesättigter Natriumhydrogencarbonatlösung und trocknet über Natriumsulfat. Nach Filtration und Lösungsmittelabzug chromatographiert man den Rückstand an feinem Kieselgel mit einem Gemisch aus n-Hexan und Ethylacetat. Isoliert werden 5,52 g (12,9 mmol, 89%) der Titelverbindung als farbloses Öl.

Beispiel 8**(4S)-4-(2-Methyl-1-hydroxy-prop-2-yl)-2,2-dimethyl-[1,3]dioxan**

Die Lösung von 5,6 g (13,1 mmol) der nach Beispiel 7 dargestellten Verbindung in 75 ml wasserfreiem Tetrahydrofuran versetzt man unter einer Atmosphäre aus trockenem Argon mit 39 ml einer 1 molaren Lösung von Tetrabutylammoniumfluorid in Tetrahydrofuran und erwärmt 16 Stunden auf 50°C. Man versetzt mit gesättigter Natriumhydrogencarbonatlösung, extrahiert mehrfach mit Ethylacetat, wäscht mit gesättigter Natriumchloridlösung und trocknet über Natriumsulfat. Den nach Filtration und Lösungsmittelabzug erhaltenen Rückstand reinigt man durch Chromatographie an feinem Kieselgel mit einem Gradientensystem aus n-Hexan und Ethylacetat. Isoliert werden 2,43 g (12,9 mmol, 99%) der Titelverbindung als farbloses Öl.

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 0,87 (3H), 0,90 (3H), 1,35 (1H), 1,37 (3H), 1,43 (3H), 1,77 (1H), 2,93 (1H), 3,36 (1H), 3,53 (1H), 3,79 (1H), 3,87 (1H), 3,96 (1H) ppm.

Beispiel 9**(4S)-4-(2-Methyl-1-oxo-prop-2-yl)-2,2-dimethyl-[1,3]dioxan**

Die Lösung von 0,13 ml Oxalylchlorid in 5,7 ml wasserfreiem Dichlormethan kühlt man unter einer Atmosphäre aus trockenem Argon auf -70°C, versetzt mit 0,21 ml Dimethylsulfoxid, der Lösung von 200 mg (1,06 mmol) der nach Beispiel 8 dargestellten Verbindung in 5,7 ml wasserfreiem Dichlormethan und rührt 0,5 Stunden. Anschließend versetzt man mit 0,65 ml Triethylamin, läßt 1 Stunde bei -30°C reagieren und versetzt mit n-Hexan und gesättigter Natriumhydrogencarbonatlösung. Die organische Phase wird abgetrennt, die wässrige noch mehrfach mit n-Hexan extrahiert, die vereinigten organischen Extrakte mit Wasser gewaschen und über Magnesiumsulfat getrocknet. Den nach Filtration und Lösungsmittelabzug erhaltenen Rückstand setzt man ohne Reinigung weiter um.

Beispiel 10**(4S)-4-(2-Methyl-3(RS)-hydroxy-pent-2-yl)-2,2-dimethyl-[1,3]dioxan**

Di Lösung von 900 mg (4,83 mmol) der nach Beispiel 9 dargestellten Verbindung in 14 ml wassrfrei m Di thylether versetzt man unter einer Atmosphäre aus trockenem Argon bei 0°C mit 2,42 ml einer 2,4 molaren Lösung von Ethylmagnesiumbromid in Diethylether, läßt auf 23°C erwärmen und 16 Stunden rühren. Man versetzt mit gesättigter Ammoniumchloridlösung, trennt die organische Phase ab und trocknet über Natriumsulfat. Den nach Filtration und Lösungsmittelabzug erhaltenen Rückstand reinigt man durch Chromatographie an feinem Kieselgel mit einem Gradientensystem aus n-Hexan und Ethylacetat. Isoliert werden 321 mg (1,48 mmol, 31%) des unpolaren 3R- oder 3S- Epimeren der Titelverbindung, 542 mg (2,51 mmol, 52%) des polaren 3S- oder 3R- Epimeren der Titelverbindung sowie 77 mg der in Beispiel 8 beschriebenen Titelverbindung jeweils als farbloses Öl.

¹H-NMR (CDCl₃) unpolares Isomer: δ = 0,86 (3H), 0,89 (3H), 1,03 (3H), 1,25-1,37 (2H), 1,37 (3H), 1,46 (3H), 1,49 (1H), 1,84 (1H), 3,35 (1H), 3,55 (1H), 3,81-4,02 (3H) ppm.

¹H-NMR (CDCl₃) polares Isomer: δ = 0,72 (3H), 0,91 (3H), 0,99 (3H), 1,25-1,44 (2H), 1,38 (3H), 1,43-1,60 (1H), 1,49 (3H), 1,76 (1H), 3,39 (1H), 3,63 (1H), 3,79-4,03 (3H) ppm.

Bei spi l 11**(4S)-4-(2-M thyl-3-ox -p nt-2-yl)-2,2-dimethyl-[1,3]di xan**

Die Lösung von 850 mg (3,93 mmol) eines Gemisches der nach Beispiel 10 dargestellten Verbindungen in 63 ml wasserfreiem Dichlormethan versetzt man mit Molekularsieb (4A, ca. 80 Kugeln), 690 mg N-Methylmorpholino-N-oxid, 70 mg Tetrapropylammoniumperruthenat und rührt 16 Stunden bei 23°C unter einer Atmosphäre aus trockenem Argon. Man engt ein und reinigt das erhaltene Rohprodukt durch Chromatographie an ca. 200 ml feinem Kieselgel mit einem Gradientensystem aus n-Hexan und Ethylacetat. Isoliert werden 728 mg (3,39 mmol, 86%) der Titelverbindung als farbloses Öl.

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 1,00 (3H), 1,07 (3H), 1,11 (3H), 1,31 (1H), 1,32 (3H), 1,41 (3H), 1,62 (1H), 2,52 (2H), 3,86 (1H), 3,97 (1H), 4,05 (1H) ppm.

Beispiel 12**(3S)-1-(tert.-Butyldiphenylsilyloxy)-2,2-dimethyl-3-hydroxy-pent-4-en**

Die Lösung von 106,7 g (236 mmol) der nach Beispiel 4 dargestellten Verbindung in 1,5 l wasserfreiem Ethanol versetzt man unter einer Atmosphäre aus trockenem Argon mit 5,9 g Pyridinium-p-Toluolsulfonat und erhitzt 6 Stunden auf 50°C. Nach Lösungsmittelabzug chromatographiert man den Rückstand an feinem Kieselgel mit einem Gemisch aus n-Hexan und Ethylacetat. Isoliert werden 82,6 g (224 mmol, 95%) der Titelverbindung als farbloses Öl, in dem noch zusätzlich ca. 5g Ethoxy-tetrahydropyran enthalten sind.

¹H-NMR (CDCl₃) einer analytischen Probe: δ = 0,89 (6H), 1,08 (9H), 3,45 (1H), 3,49 (1H), 3,58 (1H), 4,09 (1H), 5,21 (1H), 5,33 (1H), 5,93 (1H), 7,34-7,51 (6H), 7,63-7,73 (4H) ppm.

Beispiel 13**(4S)-4-((2RS)-3-Methyl-2-hydroxy-prop-3-yl)-2,2-dimethyl-[1,3]dioxan**

In Analogie zu Beispiel 10 werden 450 mg (2,42 mmol) der nach Beispiel 9 dargestellten Verbindung unter Verwendung von Methylmagnesiumbromid umgesetzt. Nach Aufarbeitung und Reinigung isoliert man 431 mg (2,13 mmol, 88%) eines chromatographisch trennbaren Gemisches der epimeren Titelverbindungen als farbloses Öl.

Beispiel 14**(4S)-4-(3-M thyl-2-oxo-prop-3-yl)-2,2-dimethyl-[1,3]di xan**

In Analogie zu Beispiel 11 werden 420 mg (2,08 mmol) der nach Beispiel 13 dargestellten Verbindungen umgesetzt. Nach Aufarbeitung und Reinigung isoliert man 388 mg (1,94 mmol, 93%) der Titelverbindung als farbloses Öl.

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 1,08 (3H), 1,12 (3H), 1,33 (3H), 1,35 (1H), 1,42 (3H), 1,63 (1H), 2,17 (3H), 3,87 (1H), 3,98 (1H), 4,04 (1H) ppm.

Beispiel 15 (4S)-4-((3RS)-2-Methyl-3-hydroxy-hex-2-yl)-2,2-dimethyl-[1,3]dioxan

5 In Analogie zu Beispiel 10 werden 450 mg (2,42 mmol) der nach Beispiel 9 dargestellten Verbindung unter Verwendung von n-Propylmagnesiumbromid umgesetzt. Nach Aufarbeitung und Reinigung isoliert man insgesamt 244 mg (1,06 mmol, 44%) eines trennbaren Gemisches der epimeren Titelverbindungen sowie 191 mg der in Beispiel 8 beschriebenen Titelverbindung jeweils als farbloses Öl.

10 ¹H-NMR (CDCl₃) unpolares Isomer: δ = 0,87 (3H), 0,89 (3H), 0,94 (3H), 1,25-1,52 (4H), 1,38 (3H), 1,45 (3H), 1,66 (1H), 1,85 (1H), 3,46 (1H), 3,80-4,02 (4H) ppm.

¹H-NMR (CDCl₃) polares Isomer: δ = 0,73 (3H), 0,92 (3H), 0,95 (3H), 1,19-1,84 (6H), 1,37 (3H), 1,49 (3H), 3,49 (1H), 3,60 (1H), 3,80-4,03 (3H) ppm.

15 **Beispiel 16**

(4S)-4-(2-Methyl-3-oxo-hex-2-yl)-2,2-dimethyl-[1,3]dioxan

In Analogie zu Beispiel 11 werden 230 mg (1,00 mmol) der nach Beispiel 15 dargestellten Verbindungen umgesetzt. Nach Aufarbeitung und Reinigung isoliert man 185 mg (0,81 mmol, 81%) der Titelverbindung als farbloses Öl.

20 ¹H-NMR (CDCl₃): δ = 0,88 (3H), 1,04 (3H), 1,12 (3H), 1,22-1,37 (1H), 1,31 (3H), 1,40 (3H), 1,48-1,71 (3H), 2,46 (2H), 3,83 (1H), 3,96 (1H), 4,04 (1H) ppm.

Beispiel 17

(4R)-4-(2-Methyl-3-oxo-pent-2-yl)-2,2-dimethyl-[1,3]dioxan

25 Ausgehend von L-(+)-Pantolacton wird in Analogie zu den in den Beispielen 1 bis 9 und 12 beschriebenen Verfahren über die jeweils enantiomeren Zwischenstufen die Titelverbindung hergestellt.

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 1,00 (3H), 1,07 (3H), 1,12 (3H), 1,24-1,37 (1H), 1,31 (3H), 1,40 (3H), 1,61 (1H), 2,50 (2H), 3,84 (1H), 3,95 (1H), 4,03 (1H) ppm.

30

Beispiel 18

(4R)-4-(3-Methyl-2-oxo-prop-3-yl)-2,2-dimethyl-[1,3]dioxan

Ausgehend von L-(+)-Pantolacton wird in Analogie zu den in den Beispielen 1 bis 9 und 12 bis 14 beschriebenen Verfahren über die jeweils enantiomeren Zwischenstufen die
35 Titelverbindung hergestellt.

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 1,07 (3H), 1,12 (3H), 1,30-1,39 (1H), 1,33 (3H), 1,43 (3H), 1,62 (1H), 2,17 (3H), 3,86 (1H), 3,96 (1H), 4,03 (1H) ppm.

Beispiel 19

(4R)-4-(2-Methyl-3-oxo-hex-2-yl)-2,2-dimethyl-[1,3]dioxan

Ausgehend von L-(+)-Pantolacton wird in Analogie zu den in den Beispielen 1 bis 9, 12, 15 und 16 beschriebenen Verfahren über die jeweils enantiomeren Zwischenstufen die Titelverbindung hergestellt.

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 0,88 (3H), 1,04 (3H), 1,12 (3H), 1,22-1,37 (1H), 1,31 (3H), 1,41 (3H), 1,48-1,72 (3H), 2,47 (2H), 3,84 (1H), 3,96 (1H), 4,05 (1H) ppm.

Beispiel 20**(2S,4S)-2-(2-Cyanophenyl)-4-[2-methyl-1-(tert.-butyldiphenylsilyloxy)-prop-2-yl]-[1,3]dioxan**

Die Lösung von 1,00 g (2,59 mmol) der nach Beispiel 6 dargestellten Verbindung in 50 ml Benzol versetzt man mit 850 mg 2-Cyanobenzaldehyd, einer Spatelspitze p-Toluolsulfonsäure-Monohydrat und refluxiert 16 Stunden am Wasserabscheider unter einer Atmosphäre aus trockenem Argon. Man versetzt mit 0,5 ml Triethylamin, verdünnt mit Ethylacetat, wäscht mit gesättigter Natriumhydrogencarbonatlösung und trocknet über Natriumsulfat. Nach Filtration und Lösungsmittelabzug chromatographiert man den Rückstand an feinem Kieselgel mit einem Gemisch aus n-Hexan und Ethylacetat. Isoliert werden 1,22 g (2,44 mmol, 94%) der Titelverbindung als farbloses Öl

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 0,99 (6H), 1,05 (9H), 1,47 (1H), 1,98 (1H), 3,34 (1H), 3,63 (1H), 3,96-4,09 (2H), 4,31 (1H), 5,75 (1H), 7,17 (2H), 7,24-7,51 (5H), 7,51-7,74 (7H) ppm.

Beispiel 21**(2S,4S)-2-(2-Cyanophenyl)-4-(2-methyl-1-hydroxy-prop-2-yl)-[1,3]dioxan**

In Analogie zu Beispiel 8 setzt man 1,22 g (2,44 mmol) der nach Beispiel 20 dargestellten Verbindung um und isoliert nach Aufarbeitung und Reinigung 593 mg (2,27 mmol, 93%) der Titelverbindung als farbloses Öl.

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 0,89 (3H), 0,97 (3H), 1,51 (1H), 2,01 (1H), 2,42 (1H), 3,31 (1H), 3,72 (1H), 3,97 (1H), 4,02 (1H), 4,39 (1H), 5,78 (1H), 7,46 (1H), 7,63 (1H), 7,69 (1H), 7,75 (1H) ppm.

Beispiel 22**(2S,4S)-2-(2-Cyanophenyl)-4-(2-methyl-1-oxo-prop-2-yl)-[1,3]dioxan**

In Analogie zu Beispiel 9 setzt man 570 mg (2,18 mmol) der nach Beispiel 21 dargestellten Verbindung um und isoliert nach Aufarbeitung 780 mg der Titelverbindung als gelbes Öl, die man ohne Reinigung weiterumsetzt.

Beispiel 23 (2S,4S)-2-(2-Cyanophenyl)-4-((3RS)-2-methyl-3-hydroxy-pent-2-yl)-[1,3]dioxan

In Analogie zu Beispiel 10 setzt man 780 mg (max. 2,18 mmol) des nach Beispiel 22 dargestellten Rohproduktes um und isoliert nach Aufarbeitung und Reinigung 468 mg (1,62 mmol, 74%) der epimeren Titelverbindungen als farbloses Öl.

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 0,81-1,09 (9H), 1,22-1,43 (1H), 1,43-1,70 (2H), 2,04 (1H), 2,35 (0,55H), 2,89 (0,45H), 3,41-3,59 (1H), 3,89-4,13 (2H), 4,36 (1H), 5,78 (0,45H), 5,81 (0,55H), 7,45 (1H), 7,54-7,78 (3H) ppm.

Beispiel 24

(2S,4S)-2-(2-Cyanophenyl)-4-(2-methyl-3-oxo-pent-2-yl)-[1,3]dioxan

In Analogie zu Beispiel 11 setzt man 463 mg (1,60 mmol) der nach Beispiel 23 dargestellten Verbindung um und isoliert nach Aufarbeitung und Reinigung 420 mg (1,46 mmol, 91%) der Titelverbindung als farbloses Öl.

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 1,00 (3H), 1,19 (3H), 1,24 (3H), 1,49 (1H), 1,92 (1H), 2,56 (2H), 4,03 (1H), 4,16 (1H), 4,32 (1H), 5,78 (1H), 7,44 (1H), 7,60 (1H), 7,64-7,72 (2H) ppm.

Beispiel 25

(4S,2S)-4-[2-Methyl-1-(tert.-butyldiphenylsilyloxy)-prop-2-yl]-2-phenyl-[1,3]dioxan

In Analogie zu Beispiel 20 setzt man 1,00 g (2,59 mmol) der nach Beispiel 6 dargestellten Verbindung in 50 ml Toluol unter Verwendung von Benzaldehyd um und isoliert nach Aufarbeitung und Reinigung 1,2 g (2,53 mmol, 98%) der Titelverbindung als farbloses Öl.

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 0,93 (3H), 1,00 (3H), 1,07 (9H), 1,43 (1H), 1,92 (1H), 3,30 (1H), 3,72 (1H), 3,95 (1H), 4,00 (1H), 4,30 (1H), 5,53 (1H), 7,18 (2H), 7,29-7,49 (9H), 7,61 (2H), 7,67 (2H) ppm.

Beispiel 26

(4S,2S)-4-(2-Methyl-1-hydroxy-prop-2-yl)-2-phenyl-[1,3]dioxan

In Analogie zu Beispiel 8 setzt man 1,20 g (2,53 mmol) der nach Beispiel 25 dargestellten Verbindung um und isoliert nach Aufarbeitung und Reinigung 518 mg (2,19 mmol, 87%) der Titelverbindung als farbloses Öl.

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 0,98 (6H), 1,49 (1H), 2,00 (1H), 2,49 (1H), 3,46 (1H), 3,62 (1H), 3,81 (1H), 3,98 (1H), 4,33 (1H), 5,51 (1H), 7,30-7,41 (3H), 7,41-7,51 (2H) ppm.

Beispiel 27

(2S,4S)-4-(2-Methyl-1-oxo-prop-2-yl)-2-phenyl-[1,3]dioxan

In Analogie zu Beispiel 9 setzt man 500 mg (2,12 mmol) der nach Beispiel 26 dargestellten Verbindung um und isoliert nach Aufarbeitung 715 mg der Titelverbindung als gelbes Öl, die man ohne Reinigung weiter umsetzt.

Beispiel 28**(2S,4S)-4-((3RS)-2-Methyl-3-hydroxy-pent-2-yl)-2-phenyl-[1,3]dioxan**

In Analogie zu Beispiel 10 setzt man 715 mg (max. 2,12 mmol) des nach Beispiel 27 dargestellten Rohproduktes um und isoliert nach Aufarbeitung und Reinigung 440 mg (1,66 mmol, 79%) der epimeren Titelverbindungen als farbloses Öl.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ = 0,80-1,10 (9H), 1,23-1,42 (1H), 1,42-1,70 (2H), 1,90-2,16 (1H), 2,92 (0,6 H), 3,07 (0,4H), 3,40-3,53 (1H), 3,86 (1H), 3,98 (1H), 4,32 (1H), 5,49 (0,4H), 5,55 (0,6H), 7,28-7,40 (3H), 7,40-7,51 (2H) ppm.

Beispiel 29**(2S,4S)-4-(2-Methyl-3-oxo-pent-2-yl)-2-phenyl-[1,3]dioxan**

In Analogie zu Beispiel 11 setzt man 435 mg (1,65 mmol) der nach Beispiel 28 dargestellten Verbindung um und isoliert nach Aufarbeitung und Reinigung 410 mg (1,56 mmol, 95%) der Titelverbindung als farbloses Öl.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ = 1,02 (3H), 1,17 (3H), 1,23 (3H), 1,44 (1H), 1,84 (1H), 2,58 (2H), 3,97 (1H), 4,06 (1H), 4,30 (1H), 5,50 (1H), 7,28-7,49 (5H) ppm.

Beispiel 30**(4S)-4-[2-Methyl-1-(tert.-butyldiphenylsilyloxy)-prop-2-yl]-2,2-pentamethylen-[1,3]dioxan**

In Analogie zu Beispiel 20 setzt man 1,00 g (2,59 mmol) der nach Beispiel 6 dargestellten Verbindung in 50 ml Toluol unter Verwendung von Cyclohexanon um und isoliert nach Aufarbeitung und Reinigung 1,09 g (2,34 mmol, 90%) der Titelverbindung als farbloses Öl.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ = 0,84 (3H), 0,89 (3H), 0,97-1,10 (10H), 1,20-1,64 (9H), 1,71 (1H), 2,13 (1H), 3,33 (1H), 3,56 (1H), 3,81 (1H), 3,89 (1H), 3,99 (1H), 7,32-7,49 (6H), 7,60-7,74 (4H) ppm.

Beispiel 31**(4S)-4-(2-Methyl-1-hydroxy-prop-2-yl)-2,2-pentamethylen-[1,3]dioxan**

In Analogie zu Beispiel 8 setzt man 1,09 g (2,34 mmol) der nach Beispiel 30 dargestellten Verbindung um und isoliert nach Aufarbeitung und Reinigung 470 mg (2,06 mmol, 88%) der Titelverbindung als farbloses Öl.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ = 0,88 (3H), 0,94 (3H), 1,24-1,71 (10H), 1,81 (1H), 2,18 (1H), 3,09 (1H), 3,39 (1H), 3,60 (1H), 3,80 (1H), 3,87 (1H), 4,02 (1H) ppm.

Beispiel 32**(4S)-4-(2-Methyl-1-oxo-prop-2-yl)-2,2-pentamethylen-[1,3]dioxan**

In Analogie zu Beispiel 9 setzt man 450 mg (1,97 mmol) der nach Beispiel 31 dargestellten Verbindung um und isoliert nach Aufarbeitung 678 mg der Titelverbindung als gelbes Öl, die man ohne Reinigung weiter umsetzt.

5 **Beispiel 33**

(4S)-4-(2-Methyl-3-hydroxy-pent-2-yl)-2,2-pentamethylen-[1,3]dioxan

In Analogie zu Beispiel 10 setzt man 678 mg (max 1,97 mmol) des nach Beispiel 32 dargestellten Rohproduktes um und isoliert nach Aufarbeitung und Reinigung 391 mg (1,54 mmol, 77%) der epimeren Titelverbindungen als farbloses Öl.

10 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ = 0,70-1,08 (9H), 1,23-1,98 (13H), 2,01-2,13 (1H), 3,37-3,50 (1H), 3,61 (0,5H), 3,80-4,06 (3,5H) ppm.

Beispiel 34

(4S)-4-(2-Methyl-3-oxo-pent-2-yl)-2,2-pentamethylen-[1,3]dioxan

15 In Analogie zu Beispiel 11 setzt man 386 mg (1,51 mmol) der nach Beispiel 33 dargestellten Verbindung um und isoliert nach Aufarbeitung und Reinigung 376 mg (1,48 mmol, 98%) der Titelverbindung als farbloses Öl.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ = 1,01 (3H), 1,09 (3H), 1,17 (3H), 1,22-1,38 (3H), 1,40-1,72 (8H), 2,15 (1H), 2,57 (2H), 3,81 (1H), 3,92-4,07 (2H) ppm.

20

Beispiel 35

(4S)-4-[2-Methyl-1-(tert.-butyldiphenylsilyloxy)-prop-2-yl]-2,2-tetramethylen-[1,3]dioxan

25 In Analogie zu Beispiel 20 setzt man 1,00 g (2,59 mmol) der nach Beispiel 6 dargestellten Verbindung in 50 ml Toluol unter Verwendung von Cyclopentanon um und isoliert nach Aufarbeitung und Reinigung 997 mg (2,20 mmol, 85%) der Titelverbindung als farbloses Öl.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ = 0,84 (3H), 0,88 (3H), 0,99-1,10 (10H), 1,30 (1H), 1,50-1,99 (8H), 3,23 (1H), 3,60 (1H), 3,80-3,98 (3H), 7,31-7,49 (6H), 7,61-7,73 (4H) ppm.

30

Beispiel 36

(4S)-4-(2-Methyl-1-hydroxy-prop-2-yl)-2,2-tetramethylen-[1,3]dioxan

35 In Analogie zu Beispiel 8 setzt man 997 mg (2,20 mmol) der nach Beispiel 35 dargestellten Verbindung um und isoliert nach Aufarbeitung und Reinigung 415 mg (1,94 mmol, 88%) der Titelverbindung als farbloses Öl.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ = 0,90 (6H), 1,36 (1H), 1,53-2,02 (9H), 2,93 (1H), 3,39 (1H), 3,55 (1H), 3,70 (1H), 3,87 (1H), 3,96 (1H) ppm.

(4S)-4-(2-Methyl-1-oxo-prop-2-yl)-2,2-tetramethylen-[1,3]dioxan

In Analogie zu Beispiel 9 setzt man 400 mg (1,87 mmol) der nach Beispiel 36 dargestellten Verbindung um und isoliert nach Aufarbeitung 611 mg der Titelverbindung als gelbes Öl, die man ohne Reinigung weiter umsetzt.

Beispiel 38**(4S)-4-(2-Methyl-3-hydroxy-pent-2-yl)-2,2-tetramethylen-[1,3]dioxan**

In Analogie zu Beispiel 10 setzt man 611 mg (max. 1,87 mmol) der nach Beispiel 37 dargestellten Verbindung um und isoliert nach Aufarbeitung und Reinigung 353 mg (1,46 mmol, 78%) der epimeren Titelverbindungen als farbloses Öl.

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 0,71-1,09 (9H), 1,20-1,44 (2H), 1,44-1,78 (5H), 1,78-2,02 (5H), 3,32-3,44 (1H), 3,51-3,60 (1H), 3,76 (1H), 3,80-4,02 (2H) ppm.

Beispiel 39**(4S)-4-(2-Methyl-3-oxo-pent-2-yl)-2,2-tetramethylen-[1,3]dioxan**

In Analogie zu Beispiel 11 setzt man 348 mg (1,44 mmol) der nach Beispiel 38 dargestellten Verbindung um und isoliert nach Aufarbeitung und Reinigung 332 mg (1,38 mmol, 96%) der Titelverbindung als farbloses Öl.

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 1,00 (3H), 1,07 (3H), 1,17 (3H), 1,31 (1H), 1,50-2,00 (9H), 2,52 (2H), 3,84 (1H), 3,88-3,99 (2H) ppm.

Beispiel 40**1,1-Cyclobutandimethanol**

Zu einer Lösung von 20 g (99,9 mmol) 1,1-Cyclobutandicarbonsäurediethylester in 200 ml absolutem Tetrahydrofuran werden bei 0°C 170 ml einer 1,2 molaren Lösung von Diisobutylaluminiumhydrid getropft. Man läßt eine Stunde bei 0°C nachrühren und addiert dann 30 ml Wasser. Es wird über Celite filtriert. Das Filtrat wird mit Natriumsulfat getrocknet und im Vakuum eingeeengt. Das erhaltene Rohprodukt (9,9 g, 85,2 mmol, 85%) wird ohne Aufreinigung in die Folgestufe eingesetzt.

Beispiel 41**1-[[[Dimethyl(1,1-dimethylethyl)silyl]oxy]methyl]cyclobutanmethanol**

Zu einer Suspension von 3,4 g Natriumhydrid (60%ig in Öl) in 35 ml absolutem Tetrahydrofuran wird bei 0°C eine Lösung von 9,9 g (85 mmol) der nach Beispiel 40 dargestellten Verbindung in 100 ml absolutem Tetrahydrofuran gegeben. Man läßt 30 Minuten nachrühren und addiert dann eine Lösung von 12,8 g tert.-Butyldimethylsilylchlorid in 50 ml Tetrahydrofuran. Man läßt ein Stund bei 25°C nachrühren und gießt dann das Reaktionsgemisch auf gesättigte wäßrige Natriumhydrogencarbonatlösung. Es wird mit Ethylacetat extrahiert. Die organisch

Phase wird mit gesättigter Natriumchloridlösung gewaschen und über Natriumsulfat getrocknet. Nach Abziehen des Lösungsmittels im Vakuum wird das erhaltene Rohprodukt durch Säulenchromatographie an Kieselgel mit einem Gemisch aus Hexan/Ethylacetat gereinigt. Man erhält 13,5 g (58,6 mmol, 69%) der Titelverbindung.

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 0,04 (6H), 0,90 (9H), 1,70-2,00 (6H), 3,70 (4H) ppm.

Beispiel 42

1-[[[Dimethyl(1,1-dimethylethyl)silyl]oxy]methyl]cyclobutancarbaldehyd

8 ml Oxalylchlorid werden in 100 ml Dichlormethan gelöst. Man kühlt auf -78°C und addiert 13 ml Dimethylsulfoxid. Man läßt 3 Minuten nachrühren und addiert dann eine Lösung von 13,5 g (58,6 mmol) der nach Beispiel 41 dargestellten Verbindung in 80 ml Dichlormethan. Nach weiteren 15 Minuten Nachrührzeit werden 58 ml Triethylamin hinzuge tropft. Anschließend läßt man auf 0°C erwärmen. Dann wird das Reaktionsgemisch auf gesättigte Natriumhydrogencarbonatlösung gegossen. Man extrahiert mit Dichlormethan, wäscht die organische Phase mit gesättigter Natriumchloridlösung, trocknet über Natriumsulfat und engt im Vakuum ein. Nach Chromatographie des Rohprodukts an Kieselgel mit einem Gemisch aus Hexan/Ethylacetat erhält man 7,7 g (33,7 mmol, 58%) der Titelverbindung.

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 9,70 s (1H), 3,83 s (2H), 2,20-2,30 m (2H), 1,85-2,00 m (4H), 0,90 s (9H), 0,03 s (6H) ppm.

Beispiel 43

[1*R*-{1α(*R*),2β}]-2-Phenylcyclohexyl 3-{1-[[[dimethyl(1,1-dimethylethyl)silyl]oxy]methyl]cyclobutyl]-3-hydroxypropanoat (A) und

[1*R*-{1α(*S*),2β}]-2-Phenylcyclohexyl 3-{1-[[[dimethyl(1,1-dimethylethyl)silyl]oxy]methyl]cyclobutyl]-3-hydroxypropanoat (B)

Aus 7,2 ml Diisopropylamin und Butyllithium (32 ml einer 1,6 molaren Lösung in Hexan) wird in absolutem Tetrahydrofuran Lithiumdiisopropylamid hergestellt. Dann addiert man bei -78°C eine Lösung von 11,2 g (1*R-trans*)-2-Phenylcyclohexyl acetat in 100 ml absolutem Tetrahydrofuran und läßt 30 Minuten bei dieser Temperatur nachrühren. Anschließend wird eine Lösung von 7,7 g (33,7 mmol) der nach Beispiel 42 dargestellten Verbindung in 50 ml Tetrahydrofuran addiert. Man läßt 1,5 Stunden bei -78°C nachrühren und gießt danach das Reaktionsgemisch auf gesättigte wäßrige Ammoniumchloridlösung. Man extrahiert mit Ethylacetat, wäscht die organische Phase mit gesättigter Natriumchloridlösung, trocknet über Natriumsulfat und engt im Vakuum ein. Nach Säulenchromatographie des Rohprodukts an Kieselgel mit einem Gemisch aus Hexan/Ethylacetat erhält man 6,34 g (14,2 mmol, 42%) der Titelverbindung A und 4,22 g (9,4 mmol, 28%) der Titelverbindung B.

¹H-NMR (CDCl₃) von A: δ = 0,04 (6H), 0,98 (9H), 2,69 (1H), 3,08 (1H), 3,60 (1H), 3,67 (1H), 3,78-3,84 (1H), 4,97 (1H), 7,15-7,30 (5H) ppm.

¹H-NMR (CDCl₃) von B: δ = 0,03 (6H), 0,90 (9H), 2,68 (1H), 2,80 (1H), 3,56 (2H), 3,68-3,72 (1H), 4,99 (1H), 7,18-7,30 m (5H) ppm.

5

Beispiel 44

(S)-1-{1-[[[Dimethyl(1,1-dimethylethyl)silyl]oxy]methyl]cyclobutyl}-1,3-propandiol

Zu einer Lösung von 1 g (2,24 mmol) der nach Beispiel 43 dargestellten Verbindung A in 10 ml absolutem Toluol werden bei 0°C 4 ml einer 1,2 molaren Lösung von Diisobutylaluminiumhydrid in Toluol getropft. Man läßt 1,5 Stunden bei 0°C nachrühren und addiert dann 5 ml Wasser. Es wird über Celite filtriert. Das Filtrat wird über Natriumsulfat getrocknet und im Vakuum eingeeengt. Man erhält nach Säulenchromatographie des Rohprodukts an Kieselgel mit einem Gemisch aus Hexan/Ethylacetat 370 mg (1,35 mmol, 60%) der Titelverbindung.

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 0,05 (6H), 0,90 (9H), 1,55-1,60 (2H), 1,80 (2H), 1,90 (3H), 2,10 (1H), 3,75 (1H), 3,85-3,95 (4H) ppm.

Beispiel 45

(S)-2,2-Dimethyl-4-{1-[[[dimethyl(1,1-dimethylethyl)silyl]oxy]methyl]cyclobutyl}-1,3-dioxan

370 mg (1,35 mmol) der nach Beispiel 44 dargestellten Verbindung werden in 10 ml Aceton gelöst. Man addiert eine Spatelspitze p-Toluolsulfonsäure und läßt 2 Stunden bei 25°C nachrühren. Anschließend wird das Reaktionsgemisch auf gesättigte Natriumhydrogencarbonatlösung gegossen. Man extrahiert mit Ethylacetat, wäscht die organische Phase mit gesättigter Natriumchloridlösung, trocknet über Natriumsulfat und engt im Vakuum ein. Nach Säulenchromatographie an Kieselgel mit einem Gemisch aus Hexan/Ethylacetat werden 338 mg (1,07 mmol, 79%) der Titelverbindung erhalten.

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 0,03 (6H), 0,88 (9H), 1,38 (3H), 1,42 (3H), 1,50-1,80 (4H), 2,00 (1H), 3,52 (1H), 3,62 (1H), 3,85-4,00 (3H) ppm.

Beispiel 46

(R)-1-{1-[[[Dimethyl(1,1-dimethylethyl)silyl]oxy]methyl]cyclobutyl}-1,3-propandiol

In Analogie zu Beispiel 44 setzt man 700 mg (1,57 mmol) der nach Beispiel 43 hergestellten Verbindung B um und isoliert nach Aufarbeitung und Reinigung 250 mg (0,91 mmol, 58%) der Titelverbindung.

Das ¹H-NMR-Spektrum ist deckungsgleich mit dem in Beispiel 44 beschrieben.

Beispiel 47

(R)-2,2-Dimethyl-4-[1-[[[dimethyl(1,1-dimethylethyl)silyl]oxy]methyl]cyclobutyl]-1,3-dioxan

In Analogie zu Beispiel 45 setzt man 250 mg (0,91 mmol) der nach Beispiel 46 hergestellten Verbindung um und isoliert nach Aufarbeitung und Reinigung 228 mg (0,72 mmol, 60%) der Titelverbindung.

Das ¹H-NMR-Spektrum ist deckungsgleich mit dem in Beispiel 45 beschriebenen.

Beispiel 48

1-[1-[[[Dimethyl(1,1-dimethylethyl)silyl]oxy]methyl]cyclobutyl]-1,3-propandiol

In Analogie zu Beispiel 44 setzt man 500 mg (1,12 mmol) eines Gemisches der nach Beispiel 43 hergestellten Verbindungen A und B um und isoliert nach Aufarbeitung und Reinigung 190 mg (0,69 mmol, 62%) der Titelverbindung.

Das ¹H-NMR-Spektrum ist deckungsgleich mit dem in Beispiel 44 beschriebenen.

Beispiel 49

2,2-Dimethyl-4-[1-[[[dimethyl(1,1-dimethylethyl)silyl]oxy]methyl]cyclobutyl]-1,3-dioxan

In Analogie zu Beispiel 45 setzt man 190 mg (0,69 mmol) der nach Beispiel 48 hergestellten Verbindung um und isoliert nach Aufarbeitung und Reinigung 171 mg (0,54 mmol, 79%) der Titelverbindung.

Das ¹H-NMR-Spektrum ist deckungsgleich mit dem in Beispiel 45 beschriebenen.

Beispiel 50

[1R-{1α(3S*),2β}]-2-Phenylcyclohexyl 3-[1-[[[dimethyl(1,1-dimethylethyl)silyl]oxy]methyl]cyclobutyl]-3-[(tetrahydro-2H-pyran-2-yl)oxy]propanoat

In Analogie zu Beispiel 1 setzt man 460 mg (1,03 mmol) der nach Beispiel 43 dargestellten Verbindung um und isoliert nach Aufarbeitung und Reinigung 398 mg (0,75 mmol, 73%) der Titelverbindung als farbloses Öl.

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 0,01 (6H), 0,89 (9H), 1,24-1,97 (19H), 2,15-2,27 (3H), 2,66 (1H), 3,12 (1H), 3,50 (2H), 3,58 (1H), 3,98 (1H), 4,52 (1H), 4,87 (1H), 7,09-7,27 (5H) ppm.

Beispiel 51

(S)-3-[1-[[[Dimethyl(1,1-dimethylethyl)silyl]oxy]methyl]cyclobutyl]-3-[(tetrahydro-2H-pyran-2-yl)oxy]propansäure

420 mg (3,75 mmol) Kaliumtert.butylat werden in 5 ml Diethylether suspendiert. Man addiert 16 µl Wasser und läßt 5 Minuten nachrühren. Anschließend wird eine Lösung von 398 mg (0,75 mmol) der nach Beispiel 50 dargestellten Verbindung in 5 ml Diethylether addiert. Man läßt 3 Stunden nachrühren. Danach wird die Reaktionslösung mit Wasser

verdünnt und mit 10%iger Salzsäure neutralisiert. Man extrahiert mit Dichlormethan, wäscht die organische Phase mit gesättigter wässriger Natriumchloridlösung, trocknet über Natriumsulfat und engt im Vakuum ein. Säulenchromatographie des Rohprodukts an Kieselgel mit einem Gemisch aus Hexan/Ethylacetat ergibt 112 mg (0,3 mmol).

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 0,01 (6H), 0,90 (9H), 1,30-2,25 (10H), 3,12 (1H), 3,50 (2H), 3,58 (1H), 3,98 (1H), 4,45 (1H) ppm.

Das Reaktionsprodukt kann nach Spaltung der Silylschutzgruppe durch Oxidation analog zu Beispiel 9 in den Aldehyd überführt, analog zu Beispiel 10 mit einer metallorganischen Verbindung wie z.B. XMgCHR^{5a}R^{5b}, beispielsweise mit Ethylmagnesiumbromid, zur Reaktion gebracht und durch anschließende Oxidation des erhaltenen Alkoholgemisches analog zu Beispiel 11 in Verbindungen gemäß Anspruch 1 überführt werden.

Ersetzt man in Beispiel 40 das Ausgangsmaterial 1,1-Cyclobutandicarbonsäurediethylester durch andere 2-substituierte- oder 2,2-disubstituierte Malonesterderivate, so lassen sich in Analogie zu den Beispielen 9, 10 und 40-51 beispielsweise folgend Verbindungen herstellen:

R4a	R4b	R5a	R5b
-(CH ₂) ₂ -		H	CH ₃
-(CH ₂) ₂ -		H	CH ₂ -CH ₃
-(CH ₂) ₂ -		H	(CH ₂) ₂ -CH ₃
-(CH ₂) ₂ -		H	CH ₂ -C ₆ H ₅
-(CH ₂) ₂ -		H	(CH ₂) ₂ -C ₆ H ₅
-(CH ₂) ₂ -		CH ₃	CH ₃
-(CH ₂) ₂ -		CH ₃	CH ₂ -CH ₃
-(CH ₂) ₃ -		H	CH ₃
-(CH ₂) ₃ -		H	CH ₂ -CH ₃
-(CH ₂) ₃ -		H	(CH ₂) ₂ -CH ₃
-(CH ₂) ₃ -		H	CH ₂ -C ₆ H ₅
-(CH ₂) ₃ -		H	(CH ₂) ₂ -C ₆ H ₅
-(CH ₂) ₃ -		CH ₃	CH ₃
-(CH ₂) ₃ -		CH ₃	CH ₂ -CH ₃
-(CH ₂) ₄ -		H	CH ₃
-(CH ₂) ₄ -		H	CH ₂ -CH ₃
-(CH ₂) ₄ -		H	(CH ₂) ₂ -CH ₃
-(CH ₂) ₄ -		H	CH ₂ -C ₆ H ₅

-(CH ₂) ₄ -		H	(CH ₂) ₂ -C ₆ H ₅
-(CH ₂) ₄ -		CH ₃	CH ₃
-(CH ₂) ₄ -		CH ₃	CH ₂ -CH ₃
CH ₃	CH ₃	H	CH ₃
CH ₃	CH ₃	CH ₂ -CH ₃	CH ₂ -CH ₃
CH ₃	CH ₃	H	(CH ₂) ₂ -CH ₃
CH ₃	CH ₃	H	CH ₂ -C ₆ H ₅
CH ₃	CH ₃	H	(CH ₂) ₂ -C ₆ H ₅
CH ₂ -CH ₃	CH ₂ -CH ₃	H	CH ₃
CH ₂ -CH ₃	CH ₂ -CH ₃	H	CH ₂ -CH ₃
CH ₂ -CH ₃	CH ₂ -CH ₃	H	(CH ₂) ₂ -CH ₃
CH ₂ -CH ₃	CH ₂ -CH ₃	H	CH ₂ -C ₆ H ₅
CH ₂ -CH ₃	CH ₂ -CH ₃	H	(CH ₂) ₂ -C ₆ H ₅
CH ₃	CH ₂ -CH ₃	H	CH ₃
CH ₃	CH ₂ -CH ₃	H	CH ₂ -CH ₃
CH ₃	CH ₂ -CH ₃	H	(CH ₂) ₂ -CH ₃
CH ₃	CH ₂ -CH ₃	H	CH ₂ -C ₆ H ₅
CH ₃	CH ₂ -CH ₃	H	(CH ₂) ₂ -C ₆ H ₅

Beispiel 52**(3S)-4,4-Dimethyl-5-oxo-3-(tetrahydropyran-2-yloxy)-pent-1-en**

In Analogie zu Beispiel 9 setzt man 5,0 g (23,3 mmol) der nach Beispiel 3 dargestellten

- 5 Verbindung um und isoliert nach Aufarbeitung 6,1 g der Titelverbindung als farbloses Öl, die man ohne Reinigung weiter umsetzt.

Beispiel 53

(3S,5RS)-4,4-Dimethyl-5-hydroxy-3-(tetrahydropyran-2-yl)-heptan-1-en

In Analogie zu Beispiel 10 setzt man 6,1 g (max. 23,3 mmol) des nach Beispiel 52 dargestellten Rohproduktes um und isoliert nach Aufarbeitung und Reinigung 1,59 g (6,56 mmol, 28%) des unpolaren Diastereomers sowie 1,67 g (6,89 mmol, 30%) des polaren Diastereomers jeweils als farbloses Öl.

¹H-NMR (CDCl₃) unpolares Isomer: δ = 0,79 (3H), 0,84 (3H), 1,03 (3H), 1,23-1,62 (6H), 1,62-1,88 (2H), 3,41-3,58 (2H), 3,88-4,01 (2H), 4,08 (1H), 4,47 (1H), 5,20 (1H), 5,29 (1H), 5,78 (1H) ppm.

¹H-NMR (CDCl₃) polares Isomer: δ = 0,78 (3H), 0,93 (3H), 1,01 (3H), 1,38 (1H), 1,47-1,85 (7H), 3,39-3,57 (3H), 3,90 (1H), 4,04 (1H), 4,62 (1H), 5,21 (1H), 5,32 (1H), 5,69 (1H) ppm.

Beispiel 54

(3S,5S)-4,4-Dimethyl-3-(tetrahydropyran-2-yloxy)-heptan-1,5-diol und/oder (3S,5R)-4,4-Dimethyl-3-(tetrahydropyran-2-yloxy)-heptan-1,5-diol

In Analogie zu Beispiel 5 setzt man 1,59 g (6,56 mmol) des nach Beispiel 53 dargestellten unpolaren Alkohols um und isoliert nach Aufarbeitung und 1,14 g (4,38 mmol, 67%) der Titelverbindung als farbloses Öl.

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 0,78 (6H), 1,01 (3H), 1,28 (1H), 1,36-1,64 (6H), 1,64-1,93 (4H), 3,41-3,55 (2H), 3,61-3,82 (2H), 3,87 (1H), 3,99 (1H), 4,28 (1H), 4,56 (1H) ppm.

Beispiel 55

(3S,5R oder 5S)-1-Benzoyloxy-4,4-dimethyl-3-(tetrahydropyran-2-yloxy)-heptan-5-ol

Die Lösung von 1,04g (3,99 mmol) der nach Beispiel 54 dargestellten Verbindung in 20 ml wasserfreiem Pyridin versetzt man unter einer Atmosphäre aus trockenem Argon mit 476 µl Benzoylchlorid und rührt 16 Stunden bei 23°C. Man gießt in eine gesättigte Natriumhydrogencarbonatlösung, extrahiert mit Dichlormethan und trocknet über Natriumsulfat. Den nach Filtration und Lösungsmittelabzug erhaltenen Rückstand reinigt man durch Chromatographie an ca. 300 ml feinem Kieselgel mit einem Gradientensystem aus n-Hexan und Ethylacetat. Isoliert werden 785 mg (2,15 mmol, 54%) der Titelverbindung als farbloses Öl sowie 352 mg Startmaterial.

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 0,83 (6H), 1,04 (3H), 1,31 (1H), 1,38-1,58 (5H), 1,74-1,99 (3H), 2,12 (1H), 3,40 (1H), 3,52 (1H), 3,90-4,03 (2H), 4,28-4,56 (4H), 7,45 (2H), 7,58 (1H), 8,05 (2H) ppm.

Beispiel 56

(3S)-1-Benzoyl-4,4-dimethyl-3-(tetrahydropyran-2-yl)-heptan-5-on.

In Analogie zu Beispiel 11 setzt man 780 mg (2,14 mmol) des nach Beispiel 55 dargestellten Verbindung um und isoliert nach Aufarbeitung und Reinigung 641 mg (1,77 mmol, 83%) der Titelverbindung als farbloses Öl.

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 1,02 (3H), 1,11 (3H), 1,23 (3H), 1,40-1,56 (4H), 1,65-1,87 (3H), 1,93 (1H), 2,59 (2H), 3,36 (1H), 3,80 (1H), 4,13 (1H), 4,32 (1H), 4,45 (1H), 4,53 (1H), 7,45 (2H), 7,58 (1H), 8,05 (2H) ppm.

Beispiel 57

(3S)-1-Hydroxy-4,4-dimethyl-3-(tetrahydropyran-2-yloxy)-heptan-5-on.

Die Lösung von 636 mg (1,75 mmol) der nach Beispiel 56 dargestellten Verbindung in 25 ml Methanol versetzt man mit 738 mg Kaliumcarbonat und rührt 2 Stunden bei 23°C. Man versetzt mit Dichlormethan, filtriert ab, wäscht mit Wasser und trocknet die organische Phase über Natriumsulfat. Den nach Filtration und Lösungsmittelabzug erhaltenen Rückstand reinigt man durch Chromatographie an ca. 100 ml feinem Kieselgel mit einem Gradientensystem aus n-Hexan und Ethylacetat. Isoliert werden 311 mg (1,20 mmol, 69%) der Titelverbindung als farbloses Öl.

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 0,98 (3H), 1,07 (3H), 1,18 (3H), 1,44-1,90 (10H), 2,00 (1H), 3,50-3,68 (2H), 3,74 (1H), 3,83-4,06 (2H), 4,79 (1H) ppm.

Herstellung der Baust in d r allg mein n Formel A" mit d r 2-Oxazolidinon-Hilfsgruppe

Ausgangsprodukte

A) 2,2-Dimethyl-3-oxopentanal

Aa) 4-(2-Methylprop-1-enyl)morpholin

In einem 250 ml-Dreihalsrundkolben werden 43,6 g Morpholin vorgelegt. Unter
10 Eisbadkühlung werden bei einer Temperatur von 5°C innerhalb von 20 Minuten 46 ml
Isobutylaldehyd zugetropft. Dabei war eine starke Temperaturerhöhung zu beobachten
(stark exotherme Reaktion). Nach beendeter Zugabe wird der Ansatz über einen
Wasserabscheider 4 Stunden refluxiert. Das Volumen des Wasserabscheiders wird mit
Isobutylaldehyd gefüllt. Es werden 7,5 ml H₂O abgeschieden. Nach Ablauf der Reaktion
15 wird das Reaktionsgemisch im Vakuum destilliert.

Ölbadtemperatur: 85° - 90°C

Hauptlauf m = 58,37 g 82,03 %

Siedepunkt: 59° C bei 11 mbar

Ausbeute: 58,37 g 82,03 % Aa)

A) 2,2-Dimethyl-3-oxopentanal

In einem 1000 ml Dreihalsrundkolben wird die Lösung von 77,14 g Propionsäurechlorid
in 200 ml Ether p.a. vorgelegt. Unter Eisbadkühlung wird innerhalb von 30 Minuten bei
einer Reaktionstempertur von 6°C eine Lösung von 117,73 g der unter Aa) erhaltenen
25 Verbindung in 200 ml Ether p. A. zugetropft. Ausfällung, weißer Niederschlag entsteht.
Nach beendeter Zugabe wird der Ansatz 5 Stunden am Rückfluß gekocht und
anschließend über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Der entstehende weiße
Niederschlag, feuchtigkeitsempfindlich, wird abgesaugt, mit Ether gewaschen und an der
Ölpumpe getrocknet.

30 Rohprodukt m = 65,26 g Hydrochlorid.

Im Filtrat ist eine Nachfällung zu beobachten.

Rohprodukt m = 35,49 g Gesamt: m = 100,75 g.

Die 100,75 g Hydrochlorid werden in 150 ml H₂O gelöst. Anschließend wird die
Wasserphase mit NaHCO₃ insgesamt auf pH 0 5 eingestellt und dann 4 mal mit je 150
35 ml Eth r extrahiert. Die organische Phase wird einmal mit Sole gewaschen und dann
über Na₂SO₄ getrocknet. Der Ether wird bei Normaldruck abdestilliert und der
Rückstand wird im Vakuum über eine kl ine Vigreux-Kolonn (6 Böden destilli rt.

Hauptlauf: m = 29,65 g 27,75 %

Siedepunkt: 62°C bei 15 mbar

Ausbeute: 29,65 g 27,75 % A)

B) 2,2-Dimethyl-3-oxo-butanal

- 5 Durchführung analog A).
Ansatz: 58,37 g = 413,36 mMol Aa), M = 141,21 g/mol
100 ml Diethylether p.A.
32,45 g = 413,38 mMol Acetylchlorid, M = 78,5 g/mol
= 1,104 g/ml
- 10 100 ml Diäthylether p. A.
übers Wochenende bei Raumtemperatur gerührt.
Rohprodukt m = 72,07 g Hydrochlorid
Aufarbeitung siehe Ab)
Ölbadtemperatur: 75°C bis 80°C
- 15 Hauptlauf: m = 18,75 g 39,74 %
Siedepunkt: 50°C bei 11 mbar
Ausbeute m = 18,7 g 39,6 % B)

20 C) 1-(1-Oxopropyl)cyclobutancarbaldehyd

Ca) 1,1-Cyclobutandimethanol

- Zu einer Lösung von 20 g (100 mmol) 1,1-Cyclobutandicarbonsäurediethylester in 200 ml absolutem Tetrahydrofuran werden bei 0°C 170 ml einer 1,2 molaren Lösung von Diisobutylaluminiumhydrid getropft. Man läßt eine Stunde bei 0°C nachrühren und addiert
- 25 dann 30 ml Wasser. Es wird über Celite filtriert. Das Filtrat wird mit Natriumsulfat getrocknet und im Vakuum eingeeengt. Das erhaltene Rohprodukt (9,9 g) wird ohne Aufreinigung in die Folgestufe eingesetzt.

Cb) 1-[[[Dimethyl(1,1-dimethylethyl)silyl]oxy]methyl]cyclobutanmethanol

- 30 Zu einer Suspension von 3,4 g Natriumhydrid (60%ig in Öl, 85 mmol) in 35 ml absolutem Tetrahydrofuran wird bei 0°C eine Lösung von 9,9 g Ca) (85 mmol) in 100 ml absolutem Tetrahydrofuran gegeben. Man läßt 30 Minuten nachrühren und addiert dann eine Lösung von 12,8 g tert.-Butyldimethylsilylchlorid (85 mmol) in 50 ml Tetrahydrofuran. Man läßt eine Stunde bei 25°C nachrühren und gießt dann das Reaktionsgemisch auf
- 35 g sättigte wäßrige Natriumhydrogencarbonatlösung. Es wird mit Ethylacetat extrahiert. Die organische Phase wird mit gesättigter Natriumchloridlösung gewaschen und über Natriumsulfat getrocknet. Nach Abziehen des Lösungsmittels im Vakuum wird das erhaltene Rohprodukt durch Säulenchromatographie an Kieselsäure mit einem Gemisch aus Hexan/Ethylacetat gereinigt. Man erhält 13,5 g (69 %) der Titelverbindung.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ = 0,04 (6H), 0,90 (9H), 1,70-2,00 (6H), 3,70 (4H) ppm.

Cc) 1-[[[Dimethyl(1,1-dimethylethyl)silyl]oxy]methyl]cyclobutancarbaldehyd

8 ml Oxalylchlorid werden in 100 ml Dichlormethan gelöst. Man kühlt auf -78°C und addiert 13 ml Dimethylsulfoxid. Man läßt 3 Minuten nachrühren und addiert dann eine Lösung von 13,5 g Cb) (58,6 mmol) in 80 ml Dichlormethan. Nach weiteren 15 Minuten Nachrührzeit werden 58 ml Triethylamin hinzuge tropft. Anschließend läßt man auf 0°C erwärmen. Dann wird das Reaktionsgemisch auf gesättigte Natriumhydrogencarbonatlösung gegossen. Man extrahiert mit Dichlormethan, wäscht die organische Phase mit gesättigter Natriumchloridlösung, trocknet über Natriumsulfat und engt im Vakuum ein. Nach Chromatographie des Rohprodukts an Kieselgel mit einem Gemisch aus Hexan/Ethylacetat erhält man 7,7 g (58 %) der Titelverbindung.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ = 0,03 (6H), 0,90 (9H), 1,85-2,00 (4H), 2,20-2,30 (2H), 3,83 (2H), 9,70 (1H) ppm.

Cd) 1-[[[Dimethyl(1,1-dimethylethyl)silyl]oxy]methyl]- α -ethylcyclobutanmethanol

Eine Lösung von 7,7 g (33,7 mmol) der unter Cc) beschriebenen Verbindung in 80 ml Tetrahydrofuran wird bei 0°C zu 20 ml einer 2 molaren Lösung von Ethylmagnesiumchlorid (40 mmol) in Tetrahydrofuran getropft. Man läßt 30 Minuten bei 0°C nachrühren und gießt dann das Reaktionsgemisch auf gesättigte Ammoniumchloridlösung. Es wird mit Ethylacetat extrahiert. Die organische Phase wird mit gesättigter Natriumchloridlösung gewaschen und über Natriumsulfat getrocknet. Nach dem Abziehen des Lösungsmittels wird das erhaltene Rohprodukt durch Säulenchromatographie an Kieselgel gereinigt. Man erhält 7,93 g (91,5%) der Titelverbindung.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ = 0,09 s (6H), 0,90 s (9H), 1,05 (3H), 1,30-1,50 (3H), 1,70-1,90 (4H), 2,09 (1H), 3,19 (1H), 3,46 (1H), 3,72 (1H), 3,85 (1H) ppm.

Ce) 1-[1-[[[Dimethyl(1,1-dimethylethyl)silyl]oxy]methyl]cyclobut-1-yl]-1-propanon

Zu 3,76 ml (43,8 mmol) Oxalylchlorid in 80 ml Dichlormethan werden bei -78°C 6 ml (85,7 mmol) Dimethylsulfoxid addiert. Man läßt 3 Minuten nachrühren und addiert dann eine Lösung von 7,93 g (30,7 mmol) der unter Cd) beschriebenen Verbindung in 80 ml Dichlormethan. Es wird weitere 15 Minuten bei -78°C nachgerührt. Anschließend wird eine Mischung aus 19 ml (136 mmol) Triethylamin und 40 ml Dichlormethan hinzuge tropft. Man läßt auf -25°C erwärmen und rührt bei dieser Temperatur 30 Minuten nach. Anschließend das Reaktionsgemisch auf gesättigte eiskalte Natriumhydrogencarbonatlösung gegossen. Es wird mit Dichlormethan extrahiert. Die organische Phase wird mit gesättigter Natriumchloridlösung gewaschen und über

Natriumsulfat getrocknet. Nach dem Abziehen des Lösungsmittels wird das erhaltene Rohprodukt über Kieselgel filtriert. Man erhält 7,87 g (100%) der Titelverbindung.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ = 0,05 (6H), 0,88 (9H), 1,04 (3H), 1,82-1,95 (4H), 2,33-2,47 (2H), 2,45-2,54 (2H), 3,81 (2H) ppm.

Cf) 1-[1-(Hydroxymethyl)cyclobut-1-yl]-1-propanon

7,87 g (30,7 mmol) der unter Ce) beschriebenen Verbindung werden in 100 ml Tetrahydrofuran gelöst. Man addiert 15 ml einer 1 molaren Lösung von Tetrabutylammoniumfluorid und läßt 12 Stunden bei 25°C nachrühren. Danach wird das Reaktionsgemisch auf gesättigte Natriumhydrogencarbonatlösung gegossen. Man extrahiert mit Ethylacetat. Die organische Phase wird mit gesättigter Natriumchloridlösung gewaschen und über Natriumsulfat getrocknet. Nach dem Abziehen des Lösungsmittels wird das erhaltene Rohprodukt durch Säulenchromatographie an Kieselgel gereinigt. Man erhält 3,19 g (73,4%) der Titelverbindung.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ = 1,07 (3H), 1,86-2,08 (4H), 2,32-2,40 (2H), 2,55-2,65 (2H), 3,88 (2H) ppm.

C) 1-(1-Oxopropyl)cyclobutancarbaldehyd

Analog zu Beispiel Ce) werden aus 3,19 g (22,4 mmol) der unter Cf) beschriebenen Verbindung durch Oxidation 3,14 g (100%) der Titelverbindung erhalten.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ = 1,07 (3H), 1,85-2,00 (2H), 2,40-2,53 (6H), 9,70 (1H) ppm.

Beispiel 1:

(R)-4,4-Dimethyl-3-[3-[[dimethyl(1,1-dimethylethyl)silyl]oxy]-5-oxo-heptansäure

Zu einer Lösung von 190 mg des unter Beispiel 1c) hergestellten Silyl ethers in 2,5 ml einer Mischung aus Tetrahydrofuran und Wasser im Verhältnis 4:1 gibt man bei 0°C 0,17 ml einer 30%igen Wasserstoffperoxid-Lösung. Nach 5 Minuten Rühren wird dann eine Lösung von 15,8 mg Lithiumhydroxid in 0,83 ml Wasser hinzugegeben, und die Reaktionsmischung für 3 Stunden bei 25°C gerührt. Anschließend wird mit einer Lösung von 208 mg Natriumsulfit in 1,24 ml Wasser versetzt und mit 10 ml Methylenchlorid extrahiert. Die wäßrige Phase wird mit 5N Salzsäure auf pH=1 eingestellt und dreimal mit je 10 ml Essigster extrahiert. Nach dem Trocknen über Natriumsulfat und Filtration wird im Vakuum eingeeengt. Zusätzlich wird die obige Methylenchlorid-Phase mit 5N Salzsäure gewaschen und dann die wäßrige Phase dreimal mit je 10 ml Essigster extrahiert. Nach dem Trocknen über Natriumsulfat und Filtration wird im Vakuum

eingeeengt und ein zusätzlich Menge an Rohprodukt erhalten. Den so erhaltenen Rückstand reinigt man durch Chromatographie an Kieselgel. Mit Hexan / 0-50% Essigester erhält man neben 70 mg (4*R*,5*S*)-4-Methyl-5-phenyloxazolidin-2-on 93 mg der Titelverbindung als farbloses Öl. $[\alpha]_D^{+15.5}$ (CHCl₃)

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 0.03 - 0.08 (6H), 0.86 (9H), 1.01 (3H), 1.10 (3H), 1.15 (3H), 2.35 (1H), 2.4 - 2.7 (3H), 4.48 (1H) ppm.

1a) (4*R*,5*S*)-3-(Bromacetyl)-4-methyl-5-phenyloxazolidin-2-on

Zu einer Lösung von 30.1 g (4*R*,5*S*)-4-Methyl-5-phenyloxazolidin-2-on

in 500 ml Tetrahydrofuran gibt man innerhalb von 30 Minuten bei -70°C unter Stickstoff 117 ml einer 1.6 molaren Lösung von Butyllithium in Hexan zu. Anschließend wird eine Lösung von 26.8 g Bromacetylchlorid in 250 ml Tetrahydrofuran so zugetropft, daß die Temperatur nicht über -65°C steigt. Nach 1.75 Stunden Rühren bei -70°C gibt man eine gesättigte Ammoniumchlorid-Lösung hinzu, gefolgt von 60 ml einer gesättigten

Natriumhydrogencarbonat-Lösung und läßt auf 25°C kommen. Nach Trennung der Phasen wird die wäßrige Phase zweimal mit je 100 ml Ether extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit halbkonzentrierter Natriumchlorid-Lösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und nach Filtration im Vakuum eingeeengt. Den so erhaltenen Rückstand reinigt man durch Chromatographie an Kieselgel. Mit Hexan / 0-50% Ether erhält man 34.8 g der Titelverbindung als farbloses Öl.

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 0.95 (3H), 4.57 (2H), 4.80 (2H), 5.76 (2H), 7.2 - 7.5 (5H) ppm.

1b) [4*R*-(3(*R**),4 α ,5 α)]-3-[4,4-Dimethyl-1,5-dioxo-3-hydroxyheptyl]-4-methyl-5-phenyloxazolidin-2-on

Zu einer Suspension von 5.0 g wasserfreiem Chrom(II)chlorid in 60 ml Tetrahydrofuran gibt man unter Argon 218 mg Lithiumiodid. Anschließend wird eine Mischung von 2.09 g des literaturbekannten 2,2-Dimethyl-3-oxo-pentanal (siehe unter "Ausgangsprodukte" Ab) und 5.34 g der vorstehend hergestellten Bromverbindung in 10 ml

Tetrahydrofuran hinzugegeben. Nach 2 Stunden Reaktionszeit wird mit 30 ml gesättigter Natriumchlorid-Lösung versetzt und 15 Minuten gerührt. Die wäßrige Phase wird dreimal mit je 200 ml Ether extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit halbkonzentrierter Natriumchlorid-Lösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und nach Filtration im Vakuum eingeeengt. Den so erhaltenen Rückstand reinigt man durch Chromatographie an Kieselgel. Mit Hexan / 0-30% Essigester erhält man 1.55 g der Titelverbindung als farbloses Öl.

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 0.92 (3H), 1.06 (3H), 1.18 (3H), 1.23 (3H), 2.58 (2H), 3.07 (2H), 3.28 (1H), 4.35 (1H), 4.79 (1H), 5.70 (2H), 7.2 - 7.5 (5H) ppm.

1c) [4R-[3(R*),4 α ,5 α]]-3-[4,4-Dimethyl-3-[[dimethyl(1,1-dimethylethyl)silyl]oxy]-1,5-dioxoh ptyl]-4-m thyl-5-ph nyloxazolidin-2-on

Zu einer Lösung von 347 mg des vorstehend hergestellten Alkohols in 3 ml Methylenchlorid gibt man unter Argon bei -70°C 150 mg 2,6-Lutidin. Nach 5 Minuten Rühren werden 344 mg tert. Butyldimethylsilyltrifluormethansulfonat hinzugegeben und für weitere 45 Minuten bei -70°C gerührt. Man versetzt mit 1 ml gesättigter Natriumchlorid-Lösung und läßt auf 25°C kommen. Anschließend wird mit Ether verdünnt und die organische Phase mit gesättigter Natriumchlorid-Lösung gewaschen. Nach dem Trocknen über Natriumsulfat und Filtration wird im Vakuum eingeeengt. Den so erhaltenen Rückstand reinigt man durch Chromatographie an Kieselgel. Mit Hexan / 0-30% Essigester erhält man 192 mg der Titelverbindung als farblose kristalline Verbindung mit einem Schmelzpunkt von 111-112°C.

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 0.01 - 0.12 (6H), 0.86 (9H), 0.90 (3H), 1.00 (3H), 1.13 (3H), 1.17 (3H), 2.56 (2H), 3.05 (2H), 4.65 - 4.80 (2H), 5.68 (1H), 7.2 - 7.5 (5H) ppm.

Beispiel 2

(S)-4,4-Dimethyl-3-[3-[[dimethyl(1,1-dimethylethyl)silyl]oxy]-5-oxo-heptansäure

Die Verbindung wird in Analogie zu Beispiel 1 hergestellt. Als Ausgangsprodukt dient (4S,5R)-4-Methyl-5-phenyloxazolidin-2-on. NMR ist deckungsgleich mit Beispiel 1. $[\alpha]_D = -15.7^\circ$ (CHCl₃)

2a) (4S,5R)-3-(Bromacetyl)-4-methyl-5-phenyloxazolidin-2-on

Die Darstellung erfolgt analog zu Beispiel 1a) ausgehend von (4S,5R)-4-Methyl-5-phenyloxazolidin-2-on. NMR ist deckungsgleich mit 1a).

Beispiel 3

(S)-3-[3-[[Dimethyl(1,1-dimethyl)silyl]oxy]-3-[1-(1-oxopropyl)cyclobut-1-yl]propansäure

Analog zu Beispiel 1 werden aus 2,79 g (5,9 mmol) der unter 3b) beschriebenen Verbindung 1,49 g (80 %) der Titelverbindung und 941 mg zurückgewonnenes (4S,5R)-4-Methyl-5-phenyloxazolidin-2-on erhalten. Die Titelverbindung und das zurückzugewinnende chirale Auxiliar lassen sich durch Chromatographie (analog Beispiel 1) oder auch fraktionierte Kristallisation trennen und danach durch Chromatographie gewünschtenfalls aufreinigen.

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 0.09 (3H), 0.19 (3H), 0.90 (9H), 1.08 (3H), 1.70 - 2.00 (3H), 2.20 - 2.40 (4H), 2.47 (1H), 2.50 - 2.70 (2H), 4.45 (1H) ppm.

3a) [4S-[3(R*),4 α ,5 α]]-3-[3-Hydroxy-1-oxo-3-[1-(1-oxopropyl)cyclobut-1-yl]propyl]-4-methyl-5-phenyloxazolidin-2-on

Analog zu Beispiel 1b) werden aus 3,14 g (22,4 mmol) der unter C) beschriebenen Verbindung, 9,7 g (78,8 mmol) wasserfreiem Chrom(II)chlorid, 9,69 g (32,5 mmol) 2a) und 300 mg (2,2 mmol) wasserfreiem Lithiumiodid in Tetrahydrofuran nach Säulenchromatographie an Kieselgel 3,0 g (37,4%) der Titelverbindung als farbloses Öl erhalten.

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 0,93 (3H), 1,10 (3H), 1,80-2,03 (2H), 2,10-2,21 (1H), 2,26-2,35 (3H), 2,54-2,70 (2H), 3,03-3,08 (2H), 3,34 (1H), 4,39 (1H), 4,74-4,85 (1H), 5,69 (1H), 7,27-7,34 (2H), 7,36-7,49 (3H) ppm.

3b) [4S-[3(R*),4 α ,5 α]]-3-[3-[[Dimethyl(1,1-dimethylethyl)silyl]oxy]-1-oxo-3-[1-(1-oxopropyl)cyclobut-1-yl]propyl]-4-methyl-5-phenyloxazolidin-2-on

Analog zu Beispiel 1c) werden aus 3,0 g (8,35 mmol) der unter Beispiel 3a) beschriebenen Verbindung, tert.-Butyldimethylsilyltrifluormethansulfonat und 2,6-Lutidin nach Umkristallisation aus Diisopropylether 2,79 g (70,6 %) der Titelverbindung erhalten.

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 0,10 (3H), 0,21 (3H), 0,92 (3H), 0,95 (9H), 1,10 (3H), 1,70-1,92 (2H), 2,02-2,16 (1H), 2,20-2,40 (3H), 2,50-2,72 (2H), 2,98-3,10 (2H), 4,63-4,75 (1H), 5,69 (1H), 7,28-7,35 (2H), 7,36-7,48 (3H) ppm.

Beispiel 4

(R)-3-[3-[[Dimethyl(1,1-dimethyl)silyl]oxy]-3-[1-(1-oxopropyl)cyclobut-1-yl]propansäure

Die Verbindung wird in Analogie zu Beispiel 3 hergestellt. Als Ausgangsprodukt dient (4R,5S)-3-(Bromacetyl)-4-methyl-5-phenyloxazolidin-2-on.

Das NMR-Spektrum ist deckungsgleich mit Beispiel 3.

Durch die Wahl der Stereochemie an C4 und C5 des chiralen Auxiliars 4-Methyl-5-phenyl-2-oxazolidon läßt sich die Stereochemie in Position 3 steuern.

Die Struktur des Intermediats 1 b) wurde durch eine Röntgenstrukturanalyse belegt.

Beispiele für die Herstellung des Bausteines C

Beispiel 1

(S)-Dihydro-3-hydroxy-2(3H)-furanon

10 g L-(-)-Äpfelsäure werden in 45 ml Trifluoressigsäureanhydrid 2 Stunden bei 25°C gerührt. Danach engt man im Vakuum ein, addiert zu dem Rückstand 7 ml Methanol und läßt 12 Stunden

nachrühren. Anschließend wird im Vakuum eingengt. Der erhaltene Rückstand wird in 150 ml absolutem Tetrahydrofuran gelöst. Man kühlt auf 0°C und addiert 150 ml Boran-Tetrahydrofuran-Komplex und läßt 2,5 Stunden bei 0°C nachrühren. Danach werden 150 ml Methanol addiert. Man läßt eine Stunde bei Raumtemperatur nachrühren und engt dann im Vakuum ein. Das erhaltene Rohprodukt wird in 80 ml Toluol gelöst. Man addiert 5 g Dowex® (aktiviert, sauer) und kocht eine Stunde unter Rückfluß. Anschließend wird das Dowex® abfiltriert und das Filtrat im Vakuum eingengt. Das erhaltene Rohprodukt (7,61 g; 99,9%) wird ohne Aufreinigung in die Folgestufe eingesetzt.

10 Beispiel 2

(S)-Dihydro-3-[[[(1,1-dimethylethyl)diphenylsilyl]oxy]-2(3H)-furanon

Zu einer Lösung von 7,61 g der unter Beispiel 1 beschriebenen Substanz und 10 g Imidazol in 100 ml *N,N*-Dimethylformamid werden 24 ml *tert*-Butyldiphenylsilylchlorid addiert. Man läßt zwei Stunden bei 25°C nachrühren und gießt dann das Reaktionsgemisch auf eiskalte gesättigte Natriumhydrogencarbonatlösung. Man extrahiert mit Ethylacetat, wäscht die organische Phase mit gesättigter Natriumchloridlösung, trocknet über Natriumsulfat und engt im Vakuum ein. Nach Säulenchromatographie des Rohprodukts an Kieselgel mit einem Gemisch aus Hexan/Ethylacetat werden 13,4 g (52,8%) der Titelverbindung erhalten.

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 7,72 (2H), 7,70 (2H), 7,40-7,50 (6H), 4,30-4,42 (2H), 4,01 (1H), 2,10-2,30 (2H), 1,11 (9H) ppm.

Beispiel 3

(2RS,3S)-3-[[[(1,1-Dimethylethyl)diphenylsilyl]oxy]tetrahydro-2-furanol

Zu einer Lösung von 13,4 g der unter Beispiel 2 beschriebenen Substanz in 150 ml absolutem Tetrahydrofuran werden 80 ml einer 1 molaren Lösung von Diisobutylaluminiumhydrid in Hexan bei -78°C addiert. Man rührt 45 Minuten bei -78°C nach und quencht dann mit Wasser. Man extrahiert mit Ethylacetat, wäscht die organische Phase mit gesättigter Natriumchloridlösung, trocknet über Natriumsulfat und engt im Vakuum ein. Man erhält 13,46 g (99,4%) der Titelverbindung, welche ohne Reinigung in die Folgestufe eingesetzt wird.

Beispiel 4

(2RS,3S)-3-[[[(1,1-Dimethylethyl)diphenylsilyl]oxy]-1,4-pentandiol

Zu 20 ml einer 3 molaren Lösung von Methylmagnesiumchlorid in Tetrahydrofuran wird bei 0°C eine Lösung von 13,46 g der unter Beispiel 3 beschriebenen Substanz in 150 ml absolutem Tetrahydrofuran getropft. Man läßt eine Stunde bei 0°C nachrühren und gießt dann auf gesättigte wäßrige Ammoniumchloridlösung. Man extrahiert mit Ethylacetat, wäscht die organische Phase mit gesättigter Natriumchloridlösung, trocknet über Natriumsulfat und engt im Vakuum ein. Nach Säulenchromatographie des Rohprodukts an Kieselgel mit einem Gemisch aus Hexan/Ethylacetat werden 11,42 g (81,6%) der Titelverbindung erhalten.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ = 7,65-7,75 (4H), 7,40-7,55 (6H), 5,20 (1H), 4,30 (2H), 3,70 (1H), 1,80 (2H), 1,05 (9H) ppm.

Beispiel 5

5 (2RS,3S)-5-[[Dimethyl(1,1-dimethylethyl)silyl]oxy]-3-[[[(1,1-dimethylethyl)diphenylsilyl]oxy]-2-pentanol

Zu einer Lösung von 11,42 g der unter Beispiel 4 beschriebenen Substanz und 3,25 g 1*H*-Imidazol in 120 ml *N,N*-Dimethylformamid werden 4,9 g *tert*-Butyldimethylsilylchlorid addiert. Man läßt 2 Stunden bei 25°C nachrühren und gießt dann das Reaktionsgemisch auf eiskalte gesättigte Natriumhydrogencarbonatlösung. Man extrahiert mit Ethylacetat, wäscht die organische Phase mit gesättigter Natriumchloridlösung, trocknet über Natriumsulfat und engt im Vakuum ein. Nach Säulenchromatographie des Rohprodukts an Kieselgel mit einem Gemisch aus Hexan/Ethylacetat werden 10,64 g (70,5%) der Titelverbindung erhalten.

10 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ = 7,60-7,70 (4H), 7,30-7,45 (6H), 3,70-3,80 (2H), 3,40 (1H), 3,00 (1H), 1,80 (1H), 1,60 (1H), 1,05-1,12 (12H), 0,82 (9H), 0,02 (6H) ppm.

Beispiel 6

(3S)-5-[[Dimethyl(1,1-dimethylethyl)silyl]oxy]-3-[[[(1,1-dimethylethyl)diphenylsilyl]oxy]-2-pentanon

20 Zu 7,37 ml Oxalylchlorid in 80 ml Dichlormethan werden bei -78°C 13 ml Dimethylsulfoxid addiert. Man läßt 3 Minuten nachrühren und addiert dann 10,64 g der unter Beispiel 5 beschriebenen Substanz in 100 ml Dichlormethan. Nach weiteren 15 Minuten Nachrührzeit werden 52 ml Triethylamin hinzuge tropft. Anschließend läßt man auf 0°C erwärmen. Danach wird das Reaktionsgemisch auf gesättigte Natriumhydrogencarbonatlösung gegossen. Man extrahiert mit 25 Dichlormethan, wäscht die organische Phase mit gesättigter Natriumchloridlösung, trocknet über Natriumsulfat und engt im Vakuum ein. Nach Säulenchromatographie des Rohprodukts an Kieselgel mit einem Gemisch aus Hexan/Ethylacetat werden 9,3 g (26,5% bezogen auf die eingesetzte Äpfelsäure) der Titelverbindung erhalten.

30 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ = 7,60-7,70 (4H), 7,32-7,50 (6H), 4,25 (1H), 3,72 (1H), 3,58 (1H), 2,05 (3H), 1,90 (1H), 1,75 (1H), 1,13 (9H), 0,89 (9H), 0,01 (6H) ppm.

Beispiel 7

(*R*)-Dihydro-3-hydroxy-2(3*H*)-furanon

10 g D-(+)-Äpfelsäure werden analog zu Beispiel 1 umgesetzt. Man erhält 7,26 g der 35 Titelverbindung. Das $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum ist deckungsgleich mit 1.

Beispiel 8

(*R*)-Dihydro-3-[[[(1,1-dimethylethyl)diphenylsilyl]oxy]-2(3*H*)-furanon

Analog zu Beispiel 2 werden aus 7,26 g der unter Beispiel 7 beschriebenen Substanz 12,9 g der Titelverbindung erhalten. Das ^1H -NMR-Spektrum ist deckungsgleich mit 2.

Beispiel 9

5 (2RS,3R)-3-[[[(1,1-Dimethylethyl)diphenylsilyl]oxy]tetrahydro-2-furanol

Analog zu Beispiel 3 werden aus 12,9 g der unter Beispiel 8 beschriebenen Substanz 12,95 g der Titelverbindung erhalten. Das ^1H -NMR-Spektrum ist deckungsgleich mit 3.

Beispiel 10

10 (2RS,3R)-3-[[[(1,1-Dimethylethyl)diphenylsilyl]oxy]-1,4-pentandiol

Analog zu Beispiel 4 werden aus 12,95 g der unter Beispiel 9 beschriebenen Substanz 11 g der Titelverbindung erhalten. Das ^1H -NMR-Spektrum ist deckungsgleich mit 4.

Beispiel 11

15 (2RS,3R)-5-[[Dimethyl(1,1-dimethylethyl)silyl]oxy]-3-[[[(1,1-dimethylethyl)diphenylsilyl]oxy]-2-pentanol

Analog zu Beispiel 5 werden aus 11 g der unter Beispiel 10 beschriebenen Substanz 10,11 g der Titelverbindung erhalten. Das ^1H -NMR-Spektrum ist deckungsgleich mit 5.

20

Beispiel 12

(R)-5-[[Dimethyl(1,1-dimethylethyl)silyl]oxy]-3-[[[(1,1-dimethylethyl)diphenylsilyl]oxy]-2-pentanon

25 Analog zu Beispiel 6 werden aus 10,11 g der unter Beispiel 11 beschriebenen Substanz 8,85 g der Titelverbindung erhalten. Das ^1H -NMR-Spektrum ist deckungsgleich mit 6.

Beispiel 13

(3RS)-Dihydro-3-hydroxy-2(3H)-furanon

30 5 g racemische Äpfelsäure werden analog zu Beispiel 1 umgesetzt. Man erhält 3,68 g der Titelverbindung. Das ^1H -NMR-Spektrum ist deckungsgleich mit 1.

Beispiel 14

(3RS)-Dihydro-3-[[[(1,1-dimethylethyl)diphenylsilyl]oxy]-2(3H)-furanon

35 Analog zu Beispiel 2 werden aus 3,68 g der unter Beispiel 13 beschriebenen Substanz 6,5 g der Titelverbindung erhalten. Das ^1H -NMR-Spektrum ist deckungsgleich mit 2.

Beispiel 15

(2RS,3RS)-3-[[[(1,1-Dimethylethyl)diphenylsilyl]oxy]tetrahydro-2-furanol

Analog zu Beispiel 3 werden aus 6,5 g der unter Beispiel 14 beschriebenen Substanz 6,51 g der Titelverbindung erhalten. Das ^1H -NMR-Spektrum ist deckungsgleich mit 15.

Beispiel 16

(2RS,3RS)-3-[[[(1,1-Dimethylethyl)diphenylsilyl]oxy]-1,4-pentandiol

Analog zu Beispiel 4 werden aus 6,51 g der unter Beispiel 15 beschriebenen Substanz 5,5 g der Titelverbindung erhalten. Das ^1H -NMR-Spektrum ist deckungsgleich mit 4.

Beispiel 17

(2RS,3RS)-5-[[Dimethyl(1,1-dimethylethyl)silyl]oxy]-3-[[[(1,1-dimethylethyl)diphenylsilyl]oxy]-2-pentanol

Analog zu Beispiel 5 werden aus 5,5 g der unter Beispiel 16 beschriebenen Substanz 5,05 g der Titelverbindung erhalten. Das ^1H -NMR-Spektrum ist deckungsgleich mit 5.

Beispiel 18

(3RS)-5-[[Dimethyl(1,1-dimethylethyl)silyl]oxy]-3-[[[(1,1-dimethylethyl)diphenylsilyl]oxy]-2-pentanon

Analog zu Beispiel 6 werden aus 5,05 g der unter Beispiel 17 beschriebenen Substanz 4,3 g der Titelverbindung erhalten. Das ^1H -NMR-Spektrum ist deckungsgleich mit 6.

Beispiel 19

(E,3S)-1-[[Dimethyl(1,1-dimethylethyl)silyl]oxy]-3-[[[(1,1-dimethylethyl)diphenylsilyl]oxy]-4-methyl-5-(2-methylthiazol-4-yl)-pent-4-en

Die Lösung von 6,82g Diethyl(2-methylthiazol-4-yl)methanphosphonat in 300 ml wasserfreiem Tetrahydrofuran kühlt man unter einer Atmosphäre aus trockenem Argon auf -5°C , versetzt mit 16,2 ml einer 1,6 molaren Lösung von n-Buthyllithium in n-Hexan, läßt auf 23°C erwärmen und 2 Stunden rühren. Anschließend kühlt man auf -78°C , tropft die Lösung von 6,44 g (13,68 mmol) der nach Beispiel 6 dargestellten Verbindung in 150 ml Tetrahydrofuran zu, läßt auf 23°C erwärmen und 16 Stunden rühren. Man gießt in gesättigte Ammoniumchloridlösung, extrahiert mehrfach mit Ethylacetat, wäscht die vereinigten organischen Extrakte mit gesättigter Natriumchloridlösung und trocknet über Natriumsulfat. Den nach Filtration und Lösungsmittelabzug erhaltenen Rückstand reinigt man durch Chromatographie an feinem Kieselgel mit einem Gradientensystem aus n-Hexan und Ethylacetat. Isoliert werden 6,46 g (11,4 mmol, 83%; Ausbeute bezogen auf die eingesetzte Äpfelsäure: 22%) der Titelverbindung als farbloses Öl.

^1H -NMR (CDCl_3): δ = -0,04 (6H), 0,83 (9H), 1,10 (9H), 1,79 (1H), 1,90 (1H), 1,97 (3H), 2,51 (3H), 3,51 (2H), 4,38 (1H), 6,22 (1H), 6,74 (1H), 7,23-7,47 (6H), 7,63 (2H), 7,70 (2H) ppm.

Beispiel 20

(E,3S)-3-[[[(1,1-dimethylethyl)diphenylsilyl]oxy]-4-methyl-5-(2-methylthiazol-4-yl)-pent-4-en-1-ol

Die Lösung von 4,79 g (8,46 mmol) der nach Beispiel 19 dargestellten Verbindung in 48 ml Tetrahydrofuran versetzt man mit 48 ml eines 65:35:10-Gemisches aus Eisessig/Wasser/Tetrahydrofuran und rührt 2,5 Tage bei 23°C. Man gießt in gesättigte Natriumcarbonatlösung, extrahiert mehrfach mit Ethylacetat, wäscht die vereinigten organischen Extrakte mit gesättigter Natriumchloridlösung und trocknet über Natriumsulfat. Den nach Filtration und Lösungsmittelabzug erhaltenen Rückstand reinigt man durch Chromatographie an feinem Kieselgel mit einem Gradientensystem aus n-Hexan und Ethylacetat. Isoliert werden 3,42 g (7,57 mmol, 90%) der Titelverbindung als farbloses Öl.

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 1,10 (9H), 1,53 (1H), 1,81 (2H), 1,96 (3H), 2,71 (3H), 3,59 (2H), 4,41 (1H), 6,38 (1H), 6,78 (1H), 7,26-7,49 (6H), 7,65 (2H), 7,72 (2H) ppm.

Beispiel 21

(E,3S)-1-Brom-3-[[[(1,1-dimethylethyl)diphenylsilyl]oxy]-4-methyl-5-(2-methylthiazol-4-yl)-pent-4-en

Die Lösung von 378 mg (0,84 mmol) der nach Beispiel 20 dargestellten Verbindung in 9 ml Dichlormethan versetzt man bei 0°C unter einer Atmosphäre aus trockenem Argon mit 90 µl Pyridin, 439 mg Triphenylphosphin, 556 mg Tetrabrommethan und rührt 1 Stunde bei 0°C. Die Lösung chromatographiert man an feinem Kieselgel mit einem Gradientensystem aus n-Hexan und Ethylacetat. Isoliert werden 362 mg (0,70 mmol, 84%) der Titelverbindung als farbloses Öl.

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 1,09 (9H), 1,95 (3H), 2,01-2,23 (2H), 2,71 (3H), 3,15-3,35 (2H), 4,35 (1H), 6,30 (1H), 6,79 (1H), 7,25-7,49 (6H), 7,63 (2H), 7,69 (2H) ppm.

Beispiel 22

(E,3S)-1-Iod-3-[[[(1,1-dimethylethyl)diphenylsilyl]oxy]-4-methyl-5-(2-methylthiazol-4-yl)-pent-4-en

Die Lösung von 8,41 g Triphenylphosphin in 120 ml Dichlormethan versetzt man bei 23°C unter einer Atmosphäre aus trockenem Argon mit 2,19 g Imidazol, 8,14 g Iod, tropft die Lösung von 12,2 g (27,0 mmol) der nach Beispiel 20 dargestellten Verbindung in 30 ml Dichlormethan zu und rührt 0,5 Stunden. Die Lösung chromatographiert man an feinem Kieselgel mit einem Gradientensystem aus n-Hexan und Ethylacetat. Isoliert werden 12,15 g (21,6 mmol, 80%) der Titelverbindung als farbloses Öl.

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 1,08 (9H), 1,96 (3H), 2,10 (2H), 2,70 (3H), 2,87-3,08 (2H), 4,24 (1H), 6,32 (1H), 6,79 (1H), 7,28-7,48 (6H), 7,60-7,72 (4H) ppm.

Beispiel 23

(5E,3S)-[3-[[[(1,1-Dimethylethyl)diphenylsilyl]oxy]-4-methyl-5-(2-methylthiazol-4-yl)-pent-4-en-1-yl]-triphenylphosphoniumiodid

Die Suspension aus 12,55 g (22,3 mmol) der nach Beispiel 22 dargestellten Verbindung, 85 g Triphenylphosphin und 11,6 ml N-Ethyl-diisopropylamin rührt man unter einer Atmosphäre aus trockenem Argon 16 Stunden bei 80°C. Nach dem Erkalten versetzt man mit Diethylether, filtriert und wäscht den Rückstand mehrfach mit Diethylether nach und kristallisiert aus Ethylacetat um.

- 5 Isoliert werden 15,7 g (19,1 mmol, 74%) der Titelverbindung als kristalliner Feststoff.
¹H-NMR (CDCl₃): δ = 1,07 (9H), 1,68-1,92 (2H), 1,98 (3H), 2,70 (3H), 2,93 (1H), 3,30 (1H), 4,53 (1H), 6,62 (1H), 7,03 (1H), 7,23-7,47 (6H), 7,48-7,72 (16H), 7,73-7,85 (3H) ppm.

Beispiel 24

- 10 (E,3R)-1-[[Dimethyl(1,1-dimethylethyl)silyl]oxy]-3-[[[(1,1-dimethylethyl)diphenylsilyl]oxy]-4-methyl-5-(2-methylthiazol-4-yl)-pent-4-en

Analog zu Beispiel 19 werden aus 8,85 g der unter Beispiel 12 beschriebenen Verbindung 8,56 g (80%) der Titelverbindung erhalten. Das ¹H-NMR-Spektrum ist deckungsgleich mit 19

15 Beispiel 25

(E,3R)-3-[[[(1,1-dimethylethyl)diphenylsilyl]oxy]-4-methyl-5-(2-methylthiazol-4-yl)-pent-4-en-1-ol

Analog zu Beispiel 20 werden aus 8,56 g der unter Beispiel 24 beschriebenen Verbindung 6,25 g (92 %) der Titelverbindung erhalten. Das ¹H-NMR-Spektrum ist deckungsgleich mit 20.

20 Beispiel 26

(E,3R)-1-Iod-3-[[[(1,1-dimethylethyl)diphenylsilyl]oxy]-4-methyl-5-(2-methylthiazol-4-yl)-pent-4-en

Analog zu Beispiel 22 werden aus 6,25 g der unter Beispiel 25 beschriebenen Verbindung 6,22 g (80%) der Titelverbindung erhalten. Das ¹H-NMR-Spektrum ist deckungsgleich mit 22.

25

Beispiel 27

(5E,3R)-[3-[[[(1,1-Dimethylethyl)diphenylsilyl]oxy]-4-methyl-5-(2-methylthiazol-4-yl)-pent-4-en-1-yl]-triphenylphosphoniumiodid

- 30 Analog zu Beispiel 23 werden aus 6,22 g der unter Beispiel 26 beschriebenen Verbindung 7,36 g (70 %) der Titelverbindung erhalten. Das ¹H-NMR-Spektrum ist deckungsgleich mit 23.

Beispiel 28

(E,3RS)-1-[[Dimethyl(1,1-dimethylethyl)silyl]oxy]-3-[[[(1,1-dimethylethyl)diphenylsilyl]oxy]-4-methyl-5-(2-methylthiazol-4-yl)-pent-4-en

- 35 Analog zu Beispiel 19 werden aus 4,3 g der unter Beispiel 18 beschriebenen Verbindung 4,52 g (87 %) der Titelverbindung erhalten. Das ¹H-NMR-Spektrum ist deckungsgleich mit 19.

Beispiel 29

(E,3RS)-3-[[[(1,1-dimethylethyl)diphenylsilyl]oxy]-4-methyl-5-(2-methylthiazol-4-yl)-pent-4-en-1-ol

Analog zu Beispiel 20 werden aus 4,52 g der unter Beispiel 28 beschriebenen Verbindung 3,16 g (88 %) der Titelverbindung erhalten. Das ¹H-NMR-Spektrum ist deckungsgleich mit 20.

Beispiel 30

(E,3RS)-1-Iod-3-[[[(1,1-dimethylethyl)diphenylsilyl]oxy]-4-methyl-5-(2-methylthiazol-4-yl)-pent-4-en

Analog zu Beispiel 22 werden aus 3,16 g der unter Beispiel 25 beschriebenen Verbindung 3,34 g (85 %) der Titelverbindung erhalten. Das ¹H-NMR-Spektrum ist deckungsgleich mit 22.

Beispiel 31

(5E,3RS)-[3-[[[(1,1-Dimethylethyl)diphenylsilyl]oxy]-4-methyl-5-(2-methylthiazol-4-yl)-pent-4-en-1-yl]-triphenylphosphoniumiodid

Analog zu Beispiel 23 werden aus 3,34 g der unter Beispiel 26 beschriebenen Verbindung 4,35 g (77 %) der Titelverbindung erhalten. Das ¹H-NMR-Spektrum ist deckungsgleich mit 23.

Beispiel 32

(E,3S)-1-[[Dimethyl(1,1-dimethylethyl)silyl]oxy]-3-[[[(1,1-dimethylethyl)diphenylsilyl]oxy]-4-methyl-5-(2-pyridyl)-pent-4-en

In Analogie zu Beispiel 19 setzt man 2 g (4,23 mmol) der nach Beispiel 6 dargestellten Verbindung unter Verwendung von Diethyl(2-pyridyl)methanphosphonat um und isoliert nach Aufarbeitung und Reinigung 2 g (3,68 mmol, 87%) der Titelverbindung als farbloses Öl.

¹H-NMR (CDCl₃): δ = -0,06 (6H), 0,80 (9H), 1,09 (9H), 1,81 (1H), 1,90 (1H), 2,00 (3H), 3,53 (2H), 4,40 (1H), 6,22 (1H), 6,99 (1H), 7,06 (1H), 7,25-7,45 (6H), 7,58 (1H), 7,65-7,77 (4H), 8,58 (1H) ppm.

Beispiel 33

(E,3S)-3-[[[(1,1-Dimethylethyl)diphenylsilyl]oxy]-4-methyl-5-(2-pyridyl)-pent-4-en-1-ol

Analog zu Beispiel 20 werden 2 g (3,68 mmol) der unter Beispiel 32 hergestellten Verbindung mit einem 65:35:10-Gemische aus Eisessig/Wasser/Tetrahydrofuran umgesetzt. Man erhält nach Aufreinigung 1,38 g (3,20 mmol, 87%) der Titelverbindung.

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 1,12 (9H), 1,85 (2H), 2,00 (3H), 3,62 (2H), 4,45 (1H), 6,44 (1H), 7,03 (1H), 7,08 (1H), 7,25-7,48 (6H), 7,59 (1H), 7,65-7,77 (4H), 8,58 (1H) ppm.

Beispiel 34

(Z,3S)-1-[[Dimethyl(1,1-dimethylethyl)silyl]oxy]-3-[[[(1,1-dimethylethyl)diphenylsilyl]oxy]-4-methyl-5-(3-pyridyl)-pent-4-en (A) und (E,3S)-1-[[Dimethyl(1,1-dimethylethyl)silyl]oxy]-3-[[[(1,1-dimethylethyl)diphenylsilyl]oxy]-4-methyl-5-(3-pyridyl)-pent-4-en (B)

In Analogie zu Beispiel 19 setzt man 4,8 g (10,2 mmol) der nach Beispiel 6 dargestellten Verbindung unter Verwendung von Diethyl(3-pyridyl)methanphosphonat um und isoliert nach Aufarbeitung und Reinigung 448 mg (0,82 mmol, 8%) der Titelverbindung A sowie 3,5 g (6,41 mmol, 63%) der Titelverbindung B jeweils als farbloses Öl.

¹H-NMR (CDCl₃) von A: δ = -0,06 (6H), 0,81 (9H), 1,01 (9H), 1,75 (1H), 1,97 (4H), 3,48 (2H), 4,83 (1H), 6,11 (1H), 6,97 (1H), 7,11-7,30 (5H), 7,30-7,39 (2H), 7,39-7,50 (4H), 8,08 (1H), 8,33 (1H) ppm.

¹H-NMR (CDCl₃) von B: δ = -0,01 (6H), 0,85 (9H), 1,11 (9H), 1,78 (3H), 1,83 (1H), 1,97 (1H), 3,58 (2H), 4,42 (1H), 6,03 (1H), 7,21 (1H), 7,28-7,50 (7H), 7,62-7,75 (4H), 8,29 (1H), 8,41 (1H) ppm.

Beispiel 35

(E,3S)-3-[[[(1,1-Dimethylethyl)diphenylsilyl]oxy]-4-methyl-5-(3-pyridyl)-pent-4-en-1-ol

Analog zu Beispiel 20 werden 3,5 g (6,41 mmol) der unter Beispiel 34B hergestellten Verbindung mit einem 65:35:10-Gemische aus Eisessig/Wasser/Tetrahydrofuran umgesetzt. Man erhält nach Aufreinigung 2,1 g (4,86 mmol, 76%).

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 1,12 (9H), 1,75 (3H), 1,88 (2H), 3,65 (2H), 4,45 (1H), 6,25 (1H), 7,21 (1H), 7,28-7,50 (7H), 7,60-7,75 (4H), 8,30 (1H), 8,44 (1H) ppm.

Beispiel 36

Analog zu Beispiel 22 werden aus 2,1 g der unter Beispiel 35 beschriebenen Verbindung 1,98 g (75%) der Titelverbindung erhalten.

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 1,11 (9H), 1,78 (3H), 2,17 (2H), 3,03 (2H), 4,29 (1H), 6,19 (1H), 7,22 (1H), 7,30-7,50 (7H), 7,63-7,75 (4H), 8,32 (1H), 8,44 (1H) ppm.

Beispiel 37

Analog zu Beispiel 23 werden aus 1,98 g der unter Beispiel 36 beschriebenen Verbindung 2,35 g (80%) der Titelverbindung erhalten.

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 1,08 (9H), 1,80 (3H), 3,27 (1H), 3,56 (1H), 4,66 (1H), 6,52 (1H), 7,25-7,90 (27H), 8,35 (1H), 8,46 (1H) ppm.

Beispiel 38

(Z,3S)-1-[[Dimethyl(1,1-dimethylethyl)silyl]oxy]-3-[[[(1,1-dimethylethyl)diphenylsilyl]oxy]-4-methyl-5-(4-pyridyl)-pent-4-en (A) und (E,3S)-1-[[Dimethyl(1,1-dimethylethyl)silyl]oxy]-3-[[[(1,1-dimethylethyl)diphenylsilyl]oxy]-4-methyl-5-(4-pyridyl)-pent-4-en (B)

In Analogie zu Beispiel 19 setzt man 4,59 g (9,75 mmol) der nach Beispiel 6 dargestellten Verbindung unter Verwendung von Diethyl(4-pyridyl)methanphosphonat um und isoliert nach Aufarbeitung und Reinigung 605 mg (1,11 mmol, 11%) der Titelverbindung A sowie 4,34 g (7,95 mmol, 82%) der Titelverbindung B jeweils als farbloses Öl.

¹H-NMR (CDCl₃) von A: δ = -0,05 (6H), 0,82 (9H), 1,02 (9H), 1,78 (1H), 1,96 (3H), 3,48 (2H), 4,92 (1H), 6,08 (1H), 6,73 (2H), 7,20-7,30 (4H), 7,32-7,40 (2H), 7,41-7,49 (4H), 8,30 (2H) ppm.

¹H-NMR (CDCl₃) von B: δ = -0,04 (6H), 0,80 (9H), 1,08 (9H), 1,78 (3H), 1,91 (1H), 3,55 (2H), 4,39 (1H), 6,02 (1H), 6,93 (2H), 7,26-7,48 (6H), 7,60-7,72 (4H), 8,50 (2H) ppm.

5

Beispiel 39

(E,3S)-3-[[[(1,1-Dimethylethyl)diphenylsilyl]oxy]-4-methyl-5-(4-pyridyl)-pent-4-en-1-ol

Analog zu Beispiel 20 werden 4,34 g (7,95 mmol) der unter Beispiel 38B hergestellten Verbindung mit einem 65:35:10-Gemische aus Eisessig/Wasser/Tetrahydrofuran umgesetzt. Man erhält nach Aufreinigung 2,92 g (6,76 mmol, 85%) der Titelverbindung.

10

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 1,12 (9H), 1,78 (3H), 1,87 (2H), 3,65 (2H), 4,42 (1H), 6,26 (1H), 6,97 (2H), 7,26-7,48 (6H), 7,60-7,72 (4H), 8,52 (2H) ppm.

Beispiel 40

15 Analog zu Beispiel 22 werden aus 2,92 g (6,76 mmol) der unter Beispiel 39 beschriebenen Verbindung 2,82 g (77%) der Titelverbindung erhalten.

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 1,08 (6H), 1,78 (3H), 2,15 (2H), 3,00 (2H), 4,26 (1H), 6,17 (1H), 6,95 (2H), 7,30-7,50 (6H), 7,60-7,70 (4H), 8,50 (2H) ppm.

20 Beispiel 41

Analog zu Beispiel 23 werden aus 2,82 g (5,21 mmol) der unter Beispiel 40 beschriebenen Verbindung 3,27 g (4,06 mmol, 78%) der Titelverbindung erhalten.

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 1,09 (6H), 1,82 (3H), 3,15 (1H), 3,50 (1H), 4,65 (1H), 6,53 (1H), 7,05 (2H), 7,25-7,48 (6H), 7,50-7,70 (4H), 8,50 (2H) ppm.

25

Herstellung der Epothilon-Derivate der allgemeinen Formel I:**Beispiel 1**

5 **(4S,7R,8S,9S,13(Z),16S(E))-4,8-Dihydroxy-7-ethyl-16-(1-methyl-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-1-oxa-5,5,9,13-tetramethyl-cyclohexadec-13-en-2,6-dion**

Beispiel 1a

(3S)-1-Oxa-2-oxo-3-(tetrahydropyran-2(RS)-yloxy)-4,4-dimethyl-cyclopentan

10 Die Lösung von 74,1 g (569 mmol) D-(-)-Pantolacton in 1 l wasserfreiem Dichlormethan versetzt man unter einer Atmosphäre aus trockenem Argon mit 102 ml 3,4-Dihydro-2H-pyran, 2 g p-Toluolsulfonsäure-Pyridiniumsalz und rührt 16 Stunden bei 23°C. Man gießt in eine gesättigte Natriumhydrogencarbonatlösung, trennt die organische Phase ab und trocknet über Natriumsulfat. Nach Filtration und Lösungsmittelabzug chromatographiert

15 man den Rückstand an ca. 5 kg feinem Kieselgel mit einem Gemisch aus n-Hexan und Ethylacetat. Isoliert werden 119,6 g (558 mmol, 98%) der Titelverbindung als farbloses Öl.

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 1,13 (3H), 1,22 (3H), 1,46-1,91 (6H), 3,50-3,61 (1H), 3,86 (1H), 3,92 (1H), 4,01 (1H), 4,16 (1H), 5,16 (1H) ppm.

Beispiel 1b

(2RS,3S)-1-Oxa-2-hydroxy-3-(tetrahydropyran-2(RS)-yloxy)-4,4-dimethyl-cyclopentan

Die Lösung von 117,5 g (548 mmol) der nach Beispiel 1a dargestellten Verbindung in 2,4 l wasserfreiem Toluol kühlt man unter einer Atmosphäre aus trockenem Argon auf -70°C, versetzt innerhalb 1 Stunde mit 540 ml einer 1,2 molaren Lösung von Diisobutylaluminiumhydrid in Toluol und rührt noch 3 Stunden bei -70°C. Man läßt auf -20°C erwärmen, versetzt mit gesättigter Ammoniumchloridlösung, Wasser und trennt die ausgefallenen Aluminiumsalze durch Filtration über Celite ab. Das Filtrat wird mit Wasser

25 und gesättigter Natriumchloridlösung gewaschen und über Magnesiumsulfat getrocknet. Isoliert werden nach Filtration und Lösungsmittelabzug 111,4 g (515 mmol, 94%) der Titelverbindung als farbloses Öl, das man ohne Reinigung weiter umsetzt.

IR (CHCl₃): 3480, 3013, 2950, 2874, 1262, 1133, 1074, 1026 und 808 cm⁻¹.

Beispiel 1c

35 **(3S)-2,2-Dimethyl-3-(tetrahydropyran-2(R)-yl oxy)-pent-4-en-1-ol** und **(3S)-2,2-Dimethyl-3-(tetrahydropyran-2(S)-yl oxy)-pent-4-en-1-ol**

Die Aufschlammung von 295 g Methyl-triphenylphosphoniumbromid in 2,5 l wasserfreiem Tetrahydrofuran versetzt man unter einer Atmosphäre aus trockenem Argon bei -60°C

mit 313 ml einer 2,4 molaren Lösung von n-Butyllithium in n-Hexan, läßt auf 23°C erwärmen, eine Stunde nachrühren und kühlt auf 0°C. Man versetzt mit der Lösung von 66,2 g (306 mmol) der nach Beispiel 1b dargestellten Verbindung in 250 ml Tetrahydrofuran, läßt auf 23°C erwärmen und 18 Stunden rühren. Man gießt in eine gesättigte Natriumhydrogencarbonatlösung, extrahiert mehrfach mit Dichlormethan und trocknet die vereinigten organischen Extrakte über Natriumsulfat. Nach Filtration und Lösungsmittelabzug chromatographiert man den Rückstand an ca. 5 l feinem Kieselgel mit einem Gradientensystem aus n-Hexan und Ethylacetat. Isoliert werden 36,5 g (170 mmol, 56%) des unpolaren, 14,4 g (67,3 mmol, 22%) des polaren THP-Isomeren der Titelverbindung, sowie 7,2 g (33,3 mmol; 11%) des Ausgangsmaterials jeweils als farbloses Öl.

¹H-NMR (CDCl₃), unpolares Isomer: δ = 0,78 (3H), 0,92 (3H), 1,41-1,58 (4H), 1,63-1,87 (2H), 3,18 (1H), 3,41 (1H), 3,48 (1H), 3,68 (1H), 3,94 (1H), 4,00 (1H), 4,43 (1H), 5,19 (1H), 5,27 (1H), 5,75 (1H) ppm.

¹H-NMR (CDCl₃), polares Isomer: δ = 0,83 (3H), 0,93 (3H), 1,42-1,87 (6H), 2,76 (1H), 3,30 (1H), 3,45 (1H), 3,58 (1H), 3,83 (1H), 3,89 (1H), 4,65 (1H), 5,12-5,27 (2H), 5,92 (1H) ppm.

Beispiel 1d

(3S)-1-(tert.-Butyldiphenylsilyloxy)-2,2-dimethyl-pentan-3-(tetrahydropyran-2-yloxy)-pent-4-en

Die Lösung von 59,3 g (277 mmol) des nach Beispiel 1c dargestellten THP-Isomeren-Gemisches in 1000 ml wasserfreiem Dimethylformamid versetzt man unter einer Atmosphäre aus trockenem Argon mit 28 g Imidazol, 85 ml tert.-Butyldiphenylchlorsilan und rührt 16 Stunden bei 23°C. Man gießt in Wasser, extrahiert mehrfach mit Dichlormethan, wäscht die vereinigten organischen Extrakte mit Wasser und trocknet über Natriumsulfat. Nach Filtration und Lösungsmittelabzug chromatographiert man den Rückstand an feinem Kieselgel mit einem Gradientensystem aus n-Hexan und Ethylacetat. Isoliert werden 106,7 g (236 mmol, 85%) der Titelverbindung als farbloses Öl.

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 0,89 (3H), 0,99 (3H), 1,08 (9H), 1,34-1,82 (6H), 3,40 (1H), 3,51 (2H), 3,76 (1H), 4,02 (1H), 4,67 (1H), 5,18 (1H), 5,23 (1H), 5,68 (1H), 7,30-7,48 (6H), 7,60-7,73 (4H) ppm.

Beispiel 1e

(3S)-1-(tert.-Butyldiphenylsilyloxy)-2,2-dimethyl-3-(tetrahydropyran-2-yloxy)-pentan-5-ol

Die Lösung von 3,09 g (6,83 mmol) der nach Beispiel 1d dargestellten Verbindung in 82 ml Tetrahydrofuran versetzt man unter einer Atmosphäre aus trockenem Argon bei

23°C mit 13,1 ml einer 1 molaren Lösung von Boran in Tetrahydrofuran und läßt 1
Stund reagieren. Anschließend versetzt man unter Eiskühlung mit 16,4 ml einer 5%-
igen Natronlauge sowie 8,2 ml einer 30%-igen Wasserstoffperoxidlösung und rührt
weitere 30 Minuten. Man gießt in Wasser, extrahiert mehrfach mit Ethylacetat, wäscht die
5 vereinigten organischen Extrakte mit Wasser, gesättigter Natriumchloridlösung und
trocknet über Magnesiumsulfat. Den nach Filtration und Lösungsmittelabzug erhaltenen
Rückstand reinigt man durch Chromatographie an feinem Kieselgel mit einem
Gradientensystem aus n-Hexan und Ethylacetat. Isoliert werden 1,78 g (3,78 mmol, 55%)
der Titelverbindung als chromatographisch trennbares Gemisch der beiden THP-
10 Epimeren sowie 0,44g (1,14 mmol, 17%) der Titelverbindung aus Beispiel 6 jeweils als
farbloses Öl.

¹H-NMR (CDCl₃), unpolares THP-Isomer: δ = 0,80 (3H), 0,88 (3H), 1,10 (9H), 1,18-1,80
(9H), 3,27 (1H), 3,39 (1H), 3,48 (1H), 3,64 (1H), 3,83 (1H), 3,90-4,08 (2H), 4,49 (1H),
7,31-7,50 (6H), 7,58-7,73 (4H) ppm.

15 ¹H-NMR (CDCl₃), polares THP-Isomer: δ = 0,89 (3H), 0,98 (3H), 1,08 (9H), 1,36-1,60
(4H), 1,62-1,79 (3H), 1,88 (1H), 2,03 (1H), 3,37 (1H), 3,50 (1H), 3,57 (1H), 3,62-3,83
(4H), 4,70 (1H), 7,30-7,48 (6H), 7,61-7,73 (4H) ppm.

Beispiel 1f

20 (3S)-1-(tert.-Butyldiphenylsilyloxy)-2,2-dimethyl-3-hydroxy-pent-4-en

Die Lösung von 106,7 g (236 mmol) der nach Beispiel 1d dargestellten Verbindung in 1,5
l wasserfreiem Ethanol versetzt man unter einer Atmosphäre aus trockenem Argon mit
5,9 g Pyridinium-p-Toluolsulfonat und erhitzt 6 Stunden auf 50°C. Nach
Lösungsmittelabzug chromatographiert man den Rückstand an feinem Kieselgel mit
25 einem Gemisch aus n-Hexan und Ethylacetat. Isoliert werden 82,6 g (224 mmol, 95%)
der Titelverbindung als farbloses Öl, in dem noch zusätzlich ca. 5g Ethoxy-
tetrahydropyran enthalten sind.

¹H-NMR (CDCl₃) einer analytischen Probe: δ = 0,89 (6H), 1,08 (9H), 3,45 (1H), 3,49
(1H), 3,58 (1H), 4,09 (1H), 5,21 (1H), 5,33 (1H), 5,93 (1H), 7,34-7,51 (6H), 7,63-7,73
30 (4H) ppm.

Beispiel 1g

(3S)-1-(tert.-Butyldiphenylsilyloxy)-2,2-dimethyl-pentan-3,5-diol

Die Lösung von 570 mg (1,55 mmol) der nach Beispiel 1f dargestellten Verbindung setzt
35 man in Analogie zu Beispiel 1e um und isoliert nach Aufarbeitung und Reinigung 410 mg
(1,06 mmol, 68%) der Titelverbindung als farbloses Öl.

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 0,82 (3H), 0,93 (3H), 1,08 (9H), 1,56-1,79 (2H), 3,11 (1H), 3,50
(2H), 3,78-3,92 (3H), 4,02 (1H), 7,34-7,51 (6H), 7,61-7,71 (4H) ppm.

Beispiel 1h**4(S)-[2-Methyl-1-(tert-butyl-diphenylsilyl-xy)-prop-2-yl]-2,2-dimethyl-[1,3]dioxan**

Die Lösung von 100 mg (0,212 mmol) der nach Beispiel 1e dargestellten Verbindungen in 2,6 ml wasserfreiem Aceton versetzt man unter einer Atmosphäre aus trockenem Argon mit 78,9 mg Kupfer(II)sulfat, einer Spatelspitze p-Toluolsulfonsäure-Monohydrat und rührt 16 Stunden bei 23°C. Man versetzt mit gesättigter Natriumhydrogencarbonatlösung, extrahiert mehrfach mit Diethylether, wäscht mit gesättigter Natriumchloridlösung und trocknet über Natriumsulfat. Den nach Filtration und Lösungsmittelabzug erhaltenen Rückstand reinigt man durch Chromatographie an feinem Kieselgel mit einem Gradientensystem aus n-Hexan und Ethylacetat. Isoliert werden 24 mg (56 µmol, 27%) der Titelverbindung als farbloses Öl.

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 0,83 (3H), 0,89 (3H), 1,07 (9H), 1,30 (1H), 1,36 (3H), 1,44 (3H), 1,71 (1H), 3,24 (1H), 3,62 (1H), 3,86 (1H), 3,91-4,03 (2H), 7,31-7,48 (6H), 7,61-7,74 (4H) ppm.

Variante II

320 mg (0,88 mmol) der nach Beispiel 1g dargestellten Verbindung setzt man in Analogie zu Beispiel 1h; Variante I um und isoliert nach Aufarbeitung und Reinigung 234 mg (0,548 mmol, 62%) der Titelverbindung.

Variante III

Die Lösung von 5,60 g (14,5 mmol) der nach Beispiel 1g dargestellten Verbindung in 250 ml wasserfreiem Dichlormethan versetzt man unter einer Atmosphäre aus trockenem Argon mit 10 ml 2,2-Dimethoxypropan, 145 mg Campher-10-sulfonsäure und rührt 6 Stunden bei 23°C. Man versetzt mit Triethylamin, verdünnt mit Ethylacetat, wäscht mit gesättigter Natriumhydrogencarbonatlösung und trocknet über Natriumsulfat. Nach Filtration und Lösungsmittelabzug chromatographiert man den Rückstand an feinem Kieselgel mit einem Gemisch aus n-Hexan und Ethylacetat. Isoliert werden 5,52 g (12,9 mmol, 89%) der Titelverbindung als farbloses Öl.

Beispiel 1i**(4S)-4-(2-Methyl-1-hydroxy-prop-2-yl)-2,2-dimethyl-[1,3]dioxan**

Die Lösung von 5,6 g (13,1 mmol) der nach Beispiel 1h dargestellten Verbindung in 75 ml wasserfreiem Tetrahydrofuran versetzt man unter einer Atmosphäre aus trockenem Argon mit 39 ml einer 1 molaren Lösung von Tetrabutylammoniumfluorid in Tetrahydrofuran und erwärmt 16 Stunden auf 50°C. Man versetzt mit gesättigter Natriumhydrogencarbonatlösung, extrahiert mehrfach mit Ethylacetat, wäscht mit gesättigter Natriumchloridlösung und trocknet über Natriumsulfat. Den nach Filtration und Lösungsmittelabzug erhaltenen Rückstand reinigt man durch Chromatographie an feinem Kieselgel mit einem Gradientensystem aus n-Hexan und Ethylacetat. Isoliert werden 2,43 g (12,9 mmol, 99%) der Titelverbindung als farbloses Öl.

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 0,87 (3H), 0,90 (3H), 1,35 (1H), 1,37 (3H), 1,43 (3H), 1,77 (1H), 2,93 (1H), 3,36 (1H), 3,53 (1H), 3,79 (1H), 3,87 (1H), 3,96 (1H) ppm.

Beispiel 1k

5 (4S)-4-(2-Methyl-1-oxo-prop-2-yl)-2,2-dimethyl-[1,3]dioxan

Die Lösung von 0,13 ml Oxalylchlorid in 5,7 ml wasserfreiem Dichlormethan kühlt man unter einer Atmosphäre aus trockenem Argon auf -70°C, versetzt mit 0,21 ml Dimethylsulfoxid, der Lösung von 200 mg (1,06 mmol) der nach Beispiel 1i dargestellten Verbindung in 5,7 ml wasserfreiem Dichlormethan und rührt 0,5 Stunden. Anschließend
10 versetzt man mit 0,65 ml Triethylamin, läßt 1 Stunde bei -30°C reagieren und versetzt mit n-Hexan und gesättigter Natriumhydrogencarbonatlösung. Die organische Phase wird abgetrennt, die wässrige noch mehrfach mit n-Hexan extrahiert, die vereinigten organischen Extrakte mit Wasser gewaschen und über Magnesiumsulfat getrocknet. Den nach Filtration und Lösungsmittelabzug erhaltenen Rückstand setzt man ohne Reinigung
15 weiter um.

Beispiel 1l

(4S)-4-((3RS)-2-Methyl-3-hydroxy-hex-2-yl)-2,2-dimethyl-[1,3]dioxan

Die Lösung von 450 mg (2,42 mmol) der nach Beispiel 1k dargestellten Verbindung in 7
20 ml wasserfreiem Diethylether versetzt man unter einer Atmosphäre aus trockenem Argon bei 0°C mit 1,21 ml einer 2,4 molaren Lösung von Propylmagnesiumbromid in Diethylether, läßt auf 23°C erwärmen und 16 Stunden rühren. Man versetzt mit gesättigter Ammoniumchloridlösung, trennt die organische Phase ab und trocknet über Natriumsulfat. Den nach Filtration und Lösungsmittelabzug erhaltenen Rückstand reinigt
25 man durch Chromatographie an feinem Kieselgel mit einem Gradientensystem aus n-Hexan und Ethylacetat. Isoliert werden 244 mg (1,06 mmol, 44%) der chromatographisch trennbaren 3R- und 3S- Epimeren der Titelverbindung sowie 191 mg der in Beispiel 1i beschriebenen Titelverbindung jeweils als farbloses Öl.

¹H-NMR (CDCl₃) unpolares Isomer: δ = 0,87 (3H), 0,89 (3H), 0,94 (3H), 1,25-1,52 (4H),
30 1,38 (3H), 1,45 (3H), 1,66 (1H), 1,85 (1H), 3,46 (1H), 3,80-4,02 (4H) ppm.

¹H-NMR (CDCl₃) polares Isomer: δ = 0,73 (3H), 0,92 (3H), 0,95 (3H), 1,19-1,84 (6H),
1,37 (3H), 1,49 (3H), 3,49 (1H), 3,60 (1H), 3,80-4,03 (3H) ppm.

Beispiel 1m

35 (4S)-4-(2-Methyl-3-oxo-hex-2-yl)-2,2-dimethyl-[1,3]dioxan

Die Lösung von 207 mg (0,90 mmol) eines Gemisches der nach Beispiel 1l dargestellten Verbindungen in 18 ml wasserfreiem Dichlormethan versetzt man mit Molekularsieb (4A, ca. 20 Kugeln), 176 mg N-Methylmorpholino-N-oxid, 18 mg Tetrapropylammoniumpermanganat und rührt 16 Stunden bei 23°C unter einer

Atmosphäre aus trockenem Argon. Man engt ein und reinigt das erhaltene Rohprodukt durch Chromatographie an ca. 100 ml feinem Kieselgel mit einem Gradientensystem aus n-Hexan und Ethylacetat. Isoliert werden 185 mg (0,81 mmol, 90%) der Titelverbindung als farbloses Öl.

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 0,88 (3H), 1,04 (3H), 1,12 (3H), 1,22-1,37 (1H), 1,31 (3H), 1,40 (3H), 1,48-1,71 (3H), 2,46 (2H), 3,83 (1H), 3,96 (1H), 4,04 (1H) ppm.

Beispiel 1n

4-Tert.-butyldimethylsilyloxy-but-2-in-1-ol

Zu einer Lösung von 100 g 2-Butin-1-ol und 158 g Imidazol in 300 ml Dimethylformamid tropft man bei 0°C unter Stickstoff langsam eine Lösung von 175 g tert.-Butyldimethylsilylchlorid in 100 ml eines 1:1 Gemisches von Hexan und Dimethylformamid und rührt 2 Stunden bei 0°C und 16 Stunden bei 22°C. Man verdünnt die Reaktionsmischung mit 2,5 l Ether, wäscht einmal mit Wasser, einmal mit 5%iger Schwefelsäure, einmal mit Wasser, einmal mit gesättigter Natriumhydrogencarbonat-Lösung und mit halbgesättigter Natriumchlorid-Lösung neutral. Nach Trocknung über Natriumsulfat und Filtration wird im Vakuum eingengt. Den so erhaltenen Rückstand reinigt man durch Chromatographie an Kieselgel. Mit Hexan / 0-40% Ether erhält man 74,3 g der Titelverbindung als farbloses Öl.

IR (Film): 3357, 2929, 2858, 1472, 1362, 1255, 1132, 1083, 1015, 837, 778 cm⁻¹.

Beispiel 1o

(4R,5S,2'S)-4-Methyl-5-phenyl-3-[1-oxo-2-methyl-6-(tert.-butyldimethylsilyloxy)-hex-4-in-1-yl]-2-oxazolidinon

Zu 21 g einer Lösung des nach Beispiel 1n hergestellten Silylethers in 125 ml Toluol gibt man unter Stickstoff 11,3 ml Lutidin. Anschließend kühlt man auf -40°C und tropft bei dieser Temperatur 17,7 ml Trifluormethansulfonsäureanhydrid zu. Darin verdünnt man mit 100 ml Hexan und rührt 10 Minuten. Diese Lösung wird unter Stickstoff über eine Umkehrfritte zu einer Lösung gegeben, die aus 17,8 g Hexamethyldisilazan in 140 ml Tetrahydrofuran mit 73,5 ml einer 1,6 M Lösung von Butyllithium in Hexan bei -60°C (10 Minuten Nachrührzeit) und 23,3 g (4R,5S)-4-Methyl-5-phenyl-3-propionyl-2-oxazolidinon in 62 ml Tetrahydrofuran (30 Minuten Nachrührzeit) hergestellt wurde. Man läßt 1 Stunde bei -60°C Nachrühren, versetzt dann mit 6 ml Essigsäure in 5 ml Tetrahydrofuran und läßt die Reaktionsmischung auf 22°C erwärmen. Man gibt auf 80 ml Wasser und extrahiert dreimal mit Ether. Die vereinigten organischen Phasen werden zweimal mit gesättigter Natriumchlorid-Lösung gewaschen und über Natriumsulfat getrocknet. Nach Filtration wird im Vakuum eingengt. Den so erhaltenen Rückstand reinigt man durch Chromatographie an Kieselgel. Mit Hexan / 0-20% Ether erhält man 16,0 g der Titelverbindung als farbloses Öl.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ = 0.10 (6H), 0.90 (9H), 0.92 (3H), 1.28 (3H), 2.47 (1H), 2.61 (1H), 3.96 (1H), 4.26 (2H), 4.78 (1H), 5.68 (1H), 7.31 (1H), 7.3-7.5 (3H) ppm.

Beispiel 1p

5 (2S)-2-Methyl-6-(tert.-butyldimethylsilyloxy)-4-hexinsäureethylester

Zu einer Lösung von 39.3 g des nach Beispiel 1o hergestellten Alkylierungsproduktes in 120 ml Ethanol gibt man unter Stickstoff 9.0 ml Titan(IV)ethylat und erhitzt unter Rückfluß für 4 Stunden. Die Reaktionsmischung wird im Vakuum eingedunstet und der Rückstand in 100 ml Essigester gelöst. Man gibt 3 ml Wasser hinzu, rührt für 20 Minuten, saugt vom
10 Niederschlag ab und wäscht gut mit Essigester nach. Das Filtrat wird eingedunstet, mit 200 ml Hexan versetzt und vom Niederschlag abfiltriert. Der Niederschlag wird gut mit Hexan gewaschen. Das Filtrat wird im Vakuum eingedunstet und der so erhaltene Rückstand durch Chromatographie an Kieselgel gereinigt. Mit Hexan / 0-20% Ether erhält man 25.4 g der
Titelverbindung als farbloses Öl.

15 $^1\text{H-NMR}$ (CD_2Cl_2): δ = 0.10 (3H), 0.90 (9H), 1.2-1.3 (6H), 2.37 (1H), 2.54 (1H), 2.60 (1H), 4.12 (2H), 4.27 (2H) ppm.

Beispiel 1q

(2S)-2-Methyl-6-(tert.-butyldimethylsilyloxy)-hexansäureethylester

20 Eine Lösung von 10.5 g des nach Beispiel 1p hergestellten Esters in 200 ml Essigester versetzt man mit 1 g 10% Palladium auf Kohle und rührt 3 Stunden bei 22°C in einer Wasserstoffatmosphäre. Anschließend filtriert man vom Katalysator ab, wäscht gut mit Essigester nach und engt das Filtrat im Vakuum ein. Den so erhaltenen Rückstand reinigt man durch Chromatographie an Kieselgel. Mit Hexan / 0-10% Ether erhält man
25 9.95 g der Titelverbindung als farbloses Öl.

$^1\text{H-NMR}$ (CD_2Cl_2): δ = 0.01 (6H), 0.84 (9H), 1.07 (3H), 1.18 (3H), 1.2 -1.7 (6H), 2.38 (1H), 3.57 (2H), 4.05 (2H) ppm.

Beispiel 1r

30 (2S)-2-Methyl-6-(tert.-butyldimethylsilyloxy)-hexan-1-ol

Zu einer Lösung aus 9.94 g des nach Beispiel 1q hergestellten Esters in 130 ml Toluol gibt man bei -40°C unter Stickstoff 63 ml einer 1.2 M Lösung von Diisobutylaluminiumhydrid in Toluol und rührt 1 Stunde bei dieser Temperatur. Anschließend gibt man vorsichtig 15 ml Isopropanol und nach 10 Minuten 30 ml Wasser
35 hinzu, läßt auf 22°C kommen und rührt bei dieser Temperatur 2 Stunden. Man filtriert vom Niederschlag ab, wäscht gut mit Essigester nach und engt das Filtrat im Vakuum ein. Der so erhaltene Rückstand wird durch Chromatographie an Kieselgel gereinigt. Mit Hexan / 0-30% Ether erhält man 7.9 g der Titelverbindung als farbloses Öl. $[\alpha]_D -8.1^\circ$ (c = 0.97, CHCl_3)

¹H-NMR (CDCl₃): δ= 0.07 (3H), 0.89 (9H), 0.91 (3H), 1.0-1.7 (7H), 3.48 (2H), 3.52 (2H) ppm.

Beispiel 1s

(2S)-2-Methyl-6-(tert.-butyldimethylsilyloxy)-1-(tetrahydro-2H-pyran-2-yloxy)-hexan
Zu 6.4 g des nach Beispiel 1r hergestellten Alkohols in 26 ml Methylenchlorid gibt man bei 0°C unter Argon 3.52 ml Dihydropyran gefolgt von 49 mg p-Toluolsulfonsäure-Monohydrat. Nach 1.5 Stunden Rühren bei 0°C wird mit 10 ml gesättigte Natriumhydrogencarbonat-Lösung versetzt und mit Ether verdünnt. Die organische Phase wird zweimal mit halbgesättigter Natriumchlorid-Lösung gewaschen und über Natriumsulfat getrocknet. Nach Filtration wird im Vakuum eingeengt und der so erhaltene Rückstand durch Chromatographie an Kieselgel gereinigt. Mit Hexan / 0-5% Ether erhält man 4.75 g der Titelverbindung als farbloses Öl.

¹H-NMR (CDCl₃): δ= 0.05 (6H), 0.89 (9H), 0.92 (3H), 1.0-1.9 (13H), 3.19 (1H), 3.50 (1H), 3.55-3.65 (3H), 4.87 (1H), 4.57 (1H) ppm.

Beispiel 1t

(5S)-5-Methyl-6-(tetrahydro-2H-pyran-2-yloxy)-hexan-1-ol

Zu einer Lösung von 4.7 g des nach Beispiel 1s hergestellten THP-Ethers in 170 ml Tetrahydrofuran gibt man unter Stickstoff 13.5 g Tetrabutylammoniumfluorid-Trihydrat und rührt 3 Stunden. Anschließend verdünnt man die Reaktionsmischung mit 800 ml Ether und wäscht dreimal mit je 20 ml halbgesättigter Natriumchlorid-Lösung und trocknet über Natriumsulfat. Nach Filtration wird im Vakuum eingeengt und der so erhaltene Rückstand durch Chromatographie an Kieselgel gereinigt. Mit Hexan / 0-50% Essigester erhält man 2.88 g der Titelverbindung als farbloses Öl.

¹H-NMR (CD₂Cl₂): δ= 0.90 / 0.92 (3H), 1.1-1.9 (13H), 3.18 (1H), 3.40-3.65 (4H), 3.82 (1H), 4.53 (1H) ppm.

Beispiel 1u

(5S)-5-Methyl-6-(tetrahydro-2H-pyran-2-yloxy)-hexanal

Zu 1.08 ml Oxalylchlorid gelöst in 10 ml Methylenchlorid tropft man unter Stickstoff vorsichtig bei -70°C 1.9 ml Dimethylsulfoxid gelöst in 7 ml Methylenchlorid und rührt 10 Minuten bei dieser Temperatur. Anschließend tropft man eine Lösung von 2.0 g des nach Beispiel 1t hergestellten Alkohols in 7 ml Methylenchlorid zu und rührt 2 Stunden zwischen -60°C und -70°C. Dann gibt man 3.86 ml Triäthylamin zu und nach 1 Stunde Rühren bei -60°C wird die Reaktionsmischung auf 30 ml Wasser gegeben. Nach Phasentrennung wird die wässrige Phase zweimal mit je 30 ml Methylenchlorid extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden dreimal mit gesättigter Natriumchlorid-Lösung gewaschen. Nach dem Trocknen über Natriumsulfat und Filtration wird im

Vakuum eingeeengt. Man erhält 1.99 g des Aldehyds, der ohne weitere Reinigung verwendet wird.

Beispiel 1v

(2RS,6S)-6-Methyl-7-(tetrahydro-2H-pyran-2-yloxy)-heptan-2-ol

Zu einer Lösung von 1.98 g des nach Beispiel 1u hergestellten Aldehyds in 30 ml Ether tropft man unter Stickstoff bei 0°C langsam 6.16 ml einer 3M Methylmagnesiumbromid-Lösung in Ether. Nach 60 Minuten gießt man langsam auf 50 ml eiskalte gesättigte Ammoniumchlorid-Lösung und extrahiert dreimal mit Ether. Die vereinigten organischen Phasen werden einmal mit Wasser zweimal mit gesättigter Natriumchlorid-Lösung gewaschen und über Natriumsulfat getrocknet. Nach Filtration wird im Vakuum eingeeengt und der so erhaltene Rückstand durch Chromatographie an Kieselgel gereinigt. Mit Hexan / 0-60% Ether erhält man 1.57 g der Titelverbindung als farbloses Öl.

¹H-NMR (CD₂Cl₂): δ = 0.90 / 0.93 (3H), 1.15 (3H), 1.0-1.9 (13H), 3.18 (1H), 3.4-3.6 (2H), 3.7-3.9 (2H), 4.53 (1H) ppm.

Beispiel 1w

(2S,6RS)-2-Methyl-6-(tert.-butyl-diphenylsilyloxy)-1-(tetrahydro-2H-pyran-2-yloxy)-heptan

Zu einer Lösung von 1.57 g des nach Beispiel 1v hergestellten Alkohols und 1.11 g Imidazol in 20 ml Dimethylformamid gibt man bei 0°C unter Stickstoff 2.13 ml tert.-Butyldiphenylsilylchlorid, rührt 15 Minuten bei 0°C und 16 Stunden bei 22°C. Man verdünnt die Reaktionsmischung mit 200 ml Ether, wäscht einmal mit Wasser, einmal mit 10%iger Schwefelsäure, einmal mit gesättigter Natriumhydrogencarbonat-Lösung und mit gesättigter Natriumchlorid-Lösung neutral. Nach Trocknung über Natriumsulfat und Filtration wird im Vakuum eingeeengt. Den so erhaltenen Rückstand reinigt man durch Chromatographie an Kieselgel. Mit Hexan / 0-10% Ether erhält man 2.87 g der Titelverbindung als farbloses Öl.

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 0.87 / 0.89 (3H), 1.04 (9H), 0.9-1.9 (16H), 3.15 (1H), 3.4-3.6 (2H), 3.8-3.9 (2H), 4.56 (1H), 7.3-7.5 (6H), 7.69 (4H) ppm.

Beispiel 1x

(2S,6RS)-2-Methyl-6-(tert.-butyl-diphenylsilyloxy)-heptan-1-ol

Zu einer Lösung von 2.3 g des nach Beispiel 1w hergestellten Silylethers in 100 ml Ethanol gibt 131 mg Pyridinium-p-toluolsulfonat und rührt 4 Stunden bei 40°C. Anschließend wird im Vakuum eingeeengt und der so erhaltene Rückstand durch Chromatographie an Kieselgel gereinigt. Mit Hexan / 20% Ether erhält man 1.68 g der Titelverbindung als farbloses Öl.

Beispiel 1y

(2S,6RS)-2-Methyl-6-(tert-butyl-diphenylsilyl)-hexanal

2,13 g des unter Beispiel 1x dargestellten Alkohols oxidiert man in Analogie zu Beispiel 1u und isoliert nach Aufarbeitung und chromatographischer Reinigung 2,10 g der
5 Titelverbindung als farbloses Öl.

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 1,00-1,12 (15H), 1,18-1,63 (6H), 2,22 (1H), 3,83 (1H), 7,32-7,47 (6H), 7,61-7,72 (4H), 9,54 (1H) ppm.

Beispiel 1z

(S)-Dihydro-3-hydroxy-2(3H)-furanon

10 g L-(-)-Äpfelsäure werden in 45 ml Trifluoressigsäureanhydrid 2 Stunden bei 25°C gerührt. Danach engt man im Vakuum ein, addiert zu dem Rückstand 7 ml Methanol und läßt 12 Stunden nachrühren. Anschließend wird im Vakuum eingeeengt. Der erhaltene
15 Rückstand wird in 150 ml absolutem Tetrahydrofuran gelöst. Man kühlt auf 0°C und addiert 150 ml Boran-Tetrahydrofuran-Komplex und läßt 2,5 Stunden bei 0°C nachrühren. Danach werden 150 ml Methanol addiert. Man läßt eine Stunde bei Raumtemperatur nachrühren und engt dann im Vakuum ein. Das erhaltene Rohprodukt wird in 80 ml Toluol gelöst. Man addiert 5 g Dowex### (aktiviert, sauer) und kocht ein
20 Stunde unter Rückfluß. Anschließend wird das Dowex### abfiltriert und das Filtrat im Vakuum eingeeengt. Das erhaltene Rohprodukt (7,61 g) wird ohne Aufreinigung in die Folgestufe eingesetzt.

Beispiel 1aa

(S)-Dihydro-3-[[[(1,1-dimethylethyl)diphenylsilyl]oxy]-2(3H)-furanon

25 Zu einer Lösung von 7,61 g der unter Beispiel 1z beschriebenen Substanz und 10 g Imidazol in 100 ml N,N-Dimethylformamid werden 24 ml tert-Butyldiphenylsilylchlorid addiert. Man läßt zwei Stunden bei 25°C nachrühren und gießt dann das Reaktionsgemisch auf eiskalte gesättigte Natriumhydrogencarbonatlösung. Man extrahiert mit Ethylacetat, wäscht die organische Phase mit gesättigter
30 Natriumchloridlösung, trocknet über Natriumsulfat und engt im Vakuum ein. Nach Säulenchromatographie des Rohprodukts an Kieselgel mit einem Gemisch aus Hexan/Ethylacetat werden 13,4 g der Titelverbindung erhalten.

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 7,72 (2H), 7,70 (2H), 7,40-7,50 (6H), 4,30-4,42 (2H), 4,01 (1H), 2,10-2,30 (2H), 1,11 (9H) ppm.

35

Beispiel 1ab

(2RS,3S)-3-[[[(1,1-Dimethyl)diphenylsilyl]oxy]tetrahydro-2-furanol

Zu einer Lösung von 13,4 g der unter Beispiel 1aa beschriebenen Substanz in 150 ml absolutem Tetrahydrofuran werden 80 ml einer 1 molaren Lösung von

Diisobutylaluminiumhydrid in Hexan bei -78°C addiert. Man rührt 45 Minuten bei -78°C nach und quencht dann mit Wasser. Man extrahiert mit Ethylacetat, wäscht die organische Phase mit gesättigter Natriumchloridlösung, trocknet über Natriumsulfat und engt im Vakuum ein. Man erhält 13,46 g der Titelverbindung, welche ohne Reinigung in die Folgestufe eingesetzt wird.

Beispiel 1ac

(2RS,3S)-3-[[[(1,1-Dimethylethyl)diphenylsilyl]oxy]-1,4-pentandiol

Zu 20 ml einer 3 molaren Lösung von Methylmagnesiumchlorid in Tetrahydrofuran wird bei 0°C eine Lösung von 13,46 g der unter Beispiel 1ab beschriebenen Substanz in 150 ml absolutem Tetrahydrofuran getropft. Man läßt eine Stunde bei 0°C nachrühren und gießt dann auf gesättigte wäßrige Ammoniumchloridlösung. Man extrahiert mit Ethylacetat, wäscht die organische Phase mit gesättigter Natriumchloridlösung, trocknet über Natriumsulfat und engt im Vakuum ein. Nach Säulenchromatographie des Rohprodukts an Kieselgel mit einem Gemisch aus Hexan/Ethylacetat werden 11,42 g der Titelverbindung erhalten.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ = 7,65-7,75 (4H), 7,40-7,55 (6H), 5,20 (1H), 4,30 (2H), 3,70 (1H), 1,80 (2H), 1,05 (9H) ppm.

20 Beispiel 1ad

(2RS,3S)-5-[[Dimethyl(1,1-dimethylethyl)silyl]oxy]-3-[[[(1,1-dimethylethyl)diphenylsilyl]oxy]-2-pentanol

Zu einer Lösung von 11,42 g der unter Beispiel 1ac beschriebenen Substanz und 3,25 g 1H-Imidazol in 120 ml *N,N*-Dimethylformamid werden 4,9 g *tert*-Butyldimethylsilylchlorid addiert. Man läßt 2 Stunden bei 25°C nachrühren und gießt dann das Reaktionsgemisch auf eiskalte gesättigte Natriumhydrogencarbonatlösung. Man extrahiert mit Ethylacetat, wäscht die organische Phase mit gesättigter Natriumchloridlösung, trocknet über Natriumsulfat und engt im Vakuum ein. Nach Säulenchromatographie des Rohprodukts an Kieselgel mit einem Gemisch aus Hexan/Ethylacetat werden 10,64 g der Titelverbindung erhalten.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ = 7,60-7,70 (4H), 7,30-7,45 (6H), 3,70-3,80 (2H), 3,40 (1H), 3,00 (1H), 1,80 (1H), 1,60 (1H), 1,05-1,12 (12H), 0,82 (9H), 0,02 (6H) ppm.

Beispiel 1ae

35 (3S)-5-[[Dimethyl(1,1-dimethylethyl)silyl]oxy]-3-[[[(1,1-dimethylethyl)diphenylsilyl]oxy]-2-pentanone

Zu 7,37 ml Oxalylchlorid in 80 ml Dichlormethan wird bei -78°C 13 ml Dimethylsulfoxid addiert. Man läßt 3 Minuten nachrühren und addiert dann 10,46 g der unter Beispiel 1ad beschriebenen Substanz in 100 ml Dichlormethan. Nach weiteren 15

Minuten Nachrührzeit werden 52 ml Triethylamin hinzuge tropft. Anschließend läßt man auf 0°C erwärmen. Danach wird das Reaktionsgemisch auf gesättigte Natriumhydrogencarbonatlösung gegossen. Man extrahiert mit Dichlormethan, wäscht die organische Phase mit gesättigter Natriumchloridlösung, trocknet über Natriumsulfat und engt im Vakuum ein. Nach Säulenchromatographie des Rohprodukts an Kieselgel mit einem Gemisch aus Hexan/Ethylacetat werden 9,3 g der Titelverbindung erhalten. ¹H-NMR (CDCl₃): δ = 7,60-7,70 (4H), 7,32-7,50 (6H), 4,25 (1H), 3,72 (1H), 3,58 (1H), 2,05 (3H), 1,90 (1H), 1,75 (1H), 1,13 (9H), 0,89 (9H), 0,01 (6H) ppm.

Beispiel 1af

10 **(E,3S)-1-[[Dimethyl(1,1-dimethylethyl)silyl]oxy]-3-[[1,1-dimethylethyl)diphenylsilyl]oxy]-4-methyl-5-(2-methylthiazol-4-yl)-pent-4-en**

Die Lösung von 6,82g Diethyl(2-methylthiazol-4-yl)methanphosphonat in 300 ml wasserfreiem Tetrahydrofuran kühlt man unter einer Atmosphäre aus trockenem Argon auf -5°C, versetzt mit 16,2 ml einer 1,6 molaren Lösung von n-Butyllithium in n-Hexan, läßt auf 23°C erwärmen und 2 Stunden rühren. Anschließend kühlt man auf -78°C, tropft die Lösung von 6,44 g (13,68 mmol) der nach Beispiel 1ae dargestellten Verbindung in 150 ml Tetrahydrofuran zu, läßt auf 23°C erwärmen und 16 Stunden rühren. Man gießt in gesättigte Ammoniumchloridlösung, extrahiert mehrfach mit Ethylacetat, wäscht die vereinigten organischen Extrakte mit gesättigter Natriumchloridlösung und trocknet über Natriumsulfat. Den nach Filtration und Lösungsmittelabzug erhaltenen Rückstand reinigt man durch Chromatographie an feinem Kieselgel mit einem Gradientensystem aus n-Hexan und Ethylacetat. Isoliert werden 6,46 g (11,4 mmol, 83%) der Titelverbindung als farbloses Öl.

25 ¹H-NMR (CDCl₃): δ = -0,04 (6H), 0,83 (9H), 1,10 (9H), 1,79 (1H), 1,90 (1H), 1,97 (3H), 2,51 (3H), 3,51 (2H), 4,38 (1H), 6,22 (1H), 6,74 (1H), 7,23-7,47 (6H), 7,63 (2H), 7,70 (2H) ppm.

Beispiel 1ag

30 **(E,3S)-3-[[1,1-dimethylethyl)diphenylsilyl]oxy]-4-methyl-5-(2-methylthiazol-4-yl)-pent-4-en-1-ol**

Die Lösung von 4,79 g (8,46 mmol) der nach Beispiel 1af dargestellten Verbindung in 48 ml Tetrahydrofuran versetzt man mit 48 ml eines 65:35:10-Gemisches aus Eisessig/Wasser/Tetrahydrofuran und rührt 2,5 Tage bei 23°C. Man gießt in gesättigte Natriumcarbonatlösung, extrahiert mehrfach mit Ethylacetat, wäscht die vereinigten organischen Extrakte mit gesättigter Natriumchloridlösung und trocknet über Natriumsulfat. Den nach Filtration und Lösungsmittelabzug erhaltenen Rückstand reinigt man durch Chromatographie an feinem Kieselgel mit einem Gradientensystem aus n-Hexan und Ethylacetat. Isoliert werden 3,42 g (7,57 mmol, 90%) der Titelverbindung als farbloses Öl.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ = 1,10 (9H), 1,53 (1H), 1,81 (2H), 1,96 (3H), 2,71 (3H), 3,59 (2H), 4,41 (1H), 6,38 (1H), 6,78 (1H), 7,26-7,49 (6H), 7,65 (2H), 7,72 (2H) ppm.

Beispiel 1ah

5 (E,3S)-1-Iod-3-[[[(1,1-dimethylethyl)diphenylsilyl]oxy]-4-methyl-5-(2-methylthiazol-4-yl)-pent-4-en

Die Lösung von 8,41 g Triphenylphosphin in 120 ml Dichlormethan versetzt man bei 23°C unter einer Atmosphäre aus trockenem Argon mit 2,19 g Imidazol, 8,14 g Iod, tropft die Lösung von 12,2 g (27,0 mmol) der nach Beispiel 1ag dargestellten Verbindung in 30 ml Dichlormethan zu und rührt 0,5 Stunden. Die Lösung chromatographiert man an
10 feinem Kieselgel mit einem Gradientensystem aus n-Hexan und Ethylacetat. Isoliert werden 12,15 g (21,6 mmol, 80%) der Titelverbindung als farbloses Öl.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ = 1,08 (9H), 1,96 (3H), 2,10 (2H), 2,70 (3H), 2,87-3,08 (2H), 4,24 (1H), 6,32 (1H), 6,79 (1H), 7,28-7,48 (6H), 7,60-7,72 (4H) ppm.

Beispiel 1ai

(5E,3S)-[3-[[[(1,1-Dimethylethyl)diphenylsilyl]oxy]-4-methyl-5-(2-methylthiazol-4-yl)-pent-4-en-1-yl]-triphenylphosphoniumiodid

Die Suspension aus 12,55 g (22,3 mmol) der nach Beispiel 1ah dargestellten Verbindung, 85 g Triphenylphosphin und 11,6 ml N-Ethyl-diisopropylamin rührt man unter einer Atmosphäre aus trockenem Argon 16 Stunden bei 80°C. Nach dem Erkalten versetzt man mit Diethylether, filtriert und wäscht den Rückstand mehrfach mit Diethylether nach und kristallisiert aus Ethylacetat um. Isoliert werden 15,7 g (19,1 mmol, 74%) der Titelverbindung als kristalliner Feststoff.

25 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ = 1,07 (9H), 1,68-1,92 (2H), 1,98 (3H), 2,70 (3H), 2,93 (1H), 3,30 (1H), 4,53 (1H), 6,62 (1H), 7,03 (1H), 7,23-7,47 (6H), 7,48-7,72 (16H), 7,73-7,85 (3H) ppm.

Beispiel 1ak

30 (4S(4R,5S,6S,10RS))-4-(2,6-Dimethyl-10-[[[(1,1-dimethylethyl)diphenylsilyl]oxy]-4-ethyl-5-hydroxy-3-oxo-undec-2-yl)-2,2-dimethyl-[1,3]dioxan (A) und
(4S(4S,5R,6S,10RS))-4-(2,6-Dimethyl-10-[[[(1,1-dimethylethyl)diphenylsilyl]oxy]-4-ethyl-5-hydroxy-3-oxo-undec-2-yl)-2,2-dimethyl-[1,3]dioxan (B)

Die Lösung von 1,96 ml Diisopropylamin in 44 ml wasserfreiem Tetrahydrofuran kühlt man unter einer Atmosphäre aus trockenem Argon auf -30°C, versetzt mit 6,28 ml einer 2,4 molaren Lösung von n-Butyllithium in n-Hexan und rührt noch 15 Minuten. Bei
35 -78°C tropft man die Lösung von 3,08 g (13,47 mmol) der nach Beispiel 1m dargestellten Verbindung in 44 ml Tetrahydrofuran zu und läßt 1 Stunde reagieren. Anschließend versetzt man mit der Lösung von 5,77 g (15,1 mmol) der nach Beispiel 1y dargestellten Verbindung in 44 ml Tetrahydrofuran und gießt nach 45 Minuten in gesättigte

Ammoniumchloridlösung. Man verdünnt mit Wasser, extrahiert mehrfach mit Ethylacetat, wäscht die vereinigten organischen Extrakte mit gesättigter Natriumchloridlösung, trocknet über Natriumsulfat und engt im Vakuum ein. Nach Säulenchromatographie an Kieselgel mit einem Gradientensystem aus n-Hexan und Ethylacetat werden neben 13% Ausgangsmaterial 4,03 g (5,92 mmol, 44%) der Titelverbindung A sowie 1,58 g (2,32 mmol, 17%) eines Diastereomeren B erhalten.

¹H-NMR (CDCl₃) von A: δ = 0,79 (3H), 0,85 (3H), 0,90-1,10 (16H), 1,19-1,79 (10H), 1,26 (3H), 1,32 (3H), 1,38 (3H), 2,79 (1H), 3,18 (1H), 3,42 (1H), 3,78-3,92 (2H), 3,98 (1H), 4,17 (1H), 7,30-7,46 (6H), 7,62-7,72 (4H) ppm.

¹H-NMR (CDCl₃) von B: δ = 0,83 (3H), 0,91 (3H), 0,94-1,12 (16H), 1,19 (3H), 1,15-1,80 (10H), 1,31 (3H), 1,41 (3H), 2,54 (1H), 3,18 (1H), 3,47 (1H), 3,78-3,91 (2H), 3,97 (1H), 4,14 (1H), 7,31-7,47 (6H), 7,62-7,73 (4H) ppm.

Beispiel 1al

(4S(4R,5S,6S,10RS))-4-(2,6-Dimethyl-10-(((1,1-dimethylethyl)diphenylsilyl)oxy)-4-ethyl-3-oxo-5-(tetrahydropyran-2-yloxy)-undec-2-yl)-2,2-dimethyl-[1,3]dioxan

Die Lösung von 4,02 g (6,58 mmol) der nach Beispiel 1ak dargestellten Verbindung setzt man in Analogie zu Beispiel 1a um und isoliert nach Aufarbeitung und Reinigung 4,26 g (6,13 mmol, 93%) der Titelverbindung als farbloses Öl.

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 0,67-1,97 (47H), 3,02+3,12 (1H), 3,38 (1H), 3,48-4,04 (5H), 4,18+4,26 (1H), 4,42+4,50 (1H), 7,30-7,46 (6H), 7,61-7,72 (4H) ppm.

Beispiel 1am

(4S(4R,5S,6S,10RS))-4-(2,6-Dimethyl-4-ethyl-10-hydroxy-3-oxo-5-(tetrahydropyran-2-yloxy)-undec-2-yl)-2,2-dimethyl-[1,3]dioxan

Die Lösung von 4,26 g (6,13 mmol) der nach Beispiel 1al dargestellten Verbindung setzt man in Analogie zu Beispiel 1i um und isoliert nach Aufarbeitung und Reinigung 2,38 g (5,21 mmol, 85%) der Titelverbindung als farbloses Öl.

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 0,78+0,84 (3H), 0,92-1,10 (6H), 1,13-1,98 (29H), 2,43 (1H), 3,06+3,18 (1H), 3,42 (1H), 3,60-4,04 (5H), 4,21+4,28 (1H), 4,42+4,54 (1H) ppm.

Beispiel 1an

(4S(4R,5S,6S))-4-(3,10-Dioxo-2,6-dimethyl-4-ethyl-5-(tetrahydropyran-2-yloxy)-undec-2-yl)-2,2-dimethyl-[1,3]dioxan

Die Lösung von 2,49 g (5,45 mmol) der nach Beispiel 1am dargestellten Verbindung setzt man in Analogie zu Beispiel 1m um und isoliert nach Aufarbeitung und Reinigung 2,24 g (4,93 mmol, 90%) der Titelverbindung als farbloses Öl.

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 0,78+0,86 (3H), 0,90-1,37 (15H), 1,37-1,95 (15H), 2,13 (3H), 2,42 (2H), 3,07+3,18 (1H), 3,42 (1H), 3,60-4,04 (4H), 4,22+4,27 (1H), 4,41+4,53 (1H) ppm.

Beispiel 1ao

(4S(4R,5S,6S,10E/Z,13S,14E))-4-(13-[[[(1,1-Dimethylethyl)dimethylsilyl]oxy]-4-ethyl-15-(2-methyl-4-thiazolyl)-3-oxo-5-(tetrahydropyran-2-yloxy)-2,6,10,14-tetramethylpentadeca-10,14-dien-2-yl)-2,2-dimethyl-[1,3]dioxan

Die Suspension von 4,92 g (5,97 mmol) der in Analogie zu Beispiel 1ai dargestellten Verbindung **(5E,3S)-[3-[[[(1,1-Dimethylethyl)dimethylsilyl]oxy]-4-methyl-5-(2-methylthiazol-4-yl)-pent-4-en-1-yl]-triphenylphosphoniumiodid** in 14 ml wasserfreiem Tetrahydrofuran versetzt man bei 0°C unter einer Atmosphäre aus trockenem Argon mit 5,96 ml einer 1 M Lösung von Natrium-bis-(trimethylsilyl)-amid in Tetrahydrofuran und läßt auf 23°C erwärmen. Zu der roten Lösung tropft man langsam die Lösung von 877 mg (1,93 mmol) der nach Beispiel 1an dargestellten Verbindung in 14 ml Tetrahydrofuran, läßt 2 Stunden rühren, gießt auf gesättigte Ammoniumchloridlösung und extrahiert mehrfach mit Ethylacetat. Die vereinigten organischen Extrakte trocknet man über Natriumsulfat und engt im Vakuum ein. Nach Säulenchromatographie an Kieselgel mit einem Gradientensystem aus n-Hexan und Ethylacetat werden neben 29% Ausgangsmaterial 732 mg (0,98 mmol, 51%) der Titelverbindung erhalten.

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 0,01 (3H), 0,05 (3H), 0,79 (3H), 0,81-1,02 (6H), 0,90 (9H), 1,04-1,38 (11H), 1,38-2,08 (19H), 1,60 (3H), 2,01 (3H), 2,16-2,34 (2H), 2,72 (3H), 3,06 + 3,17 (1H), 3,42 (1H), 3,68 (1H), 3,80-4,03 (3H), 4,03-4,32 (2H), 4,46 + 4,54 (1H), 5,13 (1H), 6,45 (1H), 6,92 (1H) ppm.

Beispiel 1ap

(3S,6R,7S,8S,12E/Z,15S,16E)-6-Ethyl-17-(2-methyl-4-thiazolyl)-5-oxo-4,4,8,12,16-pentamethyl-heptadeca-12,16-dien-1,3,7,15-tetraol (A) und

(3S,6R,7S,8S,12E/Z,15S,16E)-15-[[[(1,1-Dimethylethyl)dimethylsilyl]oxy]-6-ethyl-17-(2-methyl-4-thiazolyl)-5-oxo-4,4,8,12,16-pentamethyl-heptadeca-12,16-dien-1,3,7-triol (B)

Die Lösung von 732 mg (0,98 mmol) der nach Beispiel 1ao dargestellten Verbindung setzt man in Analogie zu Beispiel 1f um und isoliert nach Aufarbeitung und Reinigung 98 mg (0,19 mmol, 20%) der Titelverbindung A sowie 380 mg (0,61 mmol, 62%) der Titelverbindung B jeweils als farbloses Öl.

¹H-NMR (CDCl₃) von A: δ = 0,79-0,95 (6H), 0,98-1,19 (4H), 1,21-1,86 (15H), 1,92-2,17 (5H), 2,33 (2H), 2,74 (3H), 2,87-3,23 (3H), 3,31-3,50 (1H), 3,65-3,92 (3H), 4,05-4,20 (2H), 5,10-5,25 (1H), 6,53 (1H), 6,96 (1H) ppm.

¹H-NMR (CDCl₃) von B: δ = 0,01+0,05 (6H), 0,80-0,96 (15H), 1,01-1,17 (4H), 1,20-1,68 (4H), 1,68-1,90 (10H), 1,90-2,16 (5H), 2,25 (2H), 2,73+2,77 (3H), 2,91 (1H), 3,19 (1H), 3,42 (1H), 3,61 (1H), 3,79-3,93 (3H), 3,99-4,19 (2H), 5,10+5,20 (1H), 6,42 (1H), 6,94 (1H) ppm.

Beispiel 1aq

(3S,6R,7S,8S,12E/Z,15S,16E)-6-Ethyl-17-(2-methyl-4-thiazolyl)-4,4,8,12,16-pentamethyl-1,3,7,15-tetrakis-[[dimethyl(1,1-dimethylethyl)silyl]oxy]-heptadeca-12,16-dien-5-on

Die Lösung von 520 mg (ca. 0,86 mmol) eines Gemisches der nach Beispiel 1ap dargestellten Verbindungen A und B in 25 ml wasserfreiem Dichlormethan kühlt man unter einer Atmosphäre aus trockenem Argon auf -78°C, versetzt mit 2,6 ml 2,6-Lutidin, 2,57 ml Trifluormethansulfonsäure-tert.butyldimethylsilylester und rührt 16 Stunden. Man gießt in gesättigte Natriumhydrogencarbonatlösung und extrahiert mehrfach mit Dichlormethan. Die vereinigten organischen Extrakte trocknet man über Natriumsulfat und engt im Vakuum ein. Nach Säulenchromatographie an Kieselgel mit einem Gradientensystem aus n-Hexan und Ethylacetat isoliert man 1,14 g (max. 0,86 mmol, max. 100%) der Titelverbindung, die noch Silanol enthält.

¹H-NMR (CDCl₃) einer analytisch aufgereinigten Probe: ¹H-NMR (CDCl₃) δ = -0,04-0,11 (24H), 0,78-0,96 (42H), 1,13 (3H), 1,20 (3H), 1,02-1,65 (6H), 1,58+1,68 (3H), 1,72 (1H), 1,88-2,07 (2H), 2,00 (3H), 2,23 (2H), 2,71 (3H), 3,01 (1H), 3,52-3,73 (2H), 3,82 (1H), 3,91 (1H), 4,09 (1H), 5,13 (1H), 6,45 (1H), 6,91 (1H) ppm.

Beispiel 1ar

(3S,6R,7S,8S,12E/Z,15S,16E)-3,7,15-6-Ethyl-tris-[[dimethyl(1,1-dimethylethyl)silyl]oxy]-1-hydroxy-17-(2-methyl-4-thiazolyl)-4,4,8,12,16-pentamethyl-heptadeca-12,16-dien-5-on

Die Lösung von 1,14g (max. 0,86 mmol) der nach Beispiel 1aq dargestellten Verbindung in einem Gemisch aus 8 ml Dichlormethan und 8 ml Methanol versetzt man bei 0°C unter einer Atmosphäre aus trockenem Argon mit 204 mg Campher-10-sulfonsäure, läßt auf 23°C erwärmen und rührt noch 1,5 Stunden. Man versetzt mit Triethylamin, gießt in eine gesättigte Natriumhydrogencarbonatlösung und extrahiert mehrfach mit Dichlormethan. Die vereinigten organischen Extrakte trocknet man über Natriumsulfat und engt im Vakuum ein. Nach Säulenchromatographie an feinem Kieselgel mit einem Gradientensystem aus n-Hexan und Ethylacetat isoliert man 618 mg (0,78 mmol, 90%) der Titelverbindung.

¹H-NMR (CDCl₃): δ = -0,02-0,13 (18H), 0,77-0,98 (33H), 1,01-1,80 (10H), 1,08 (3H), 1,19 (3H), 1,55+1,66 (3H), 1,74-2,05 (2H), 2,00 (3H), 2,25 (2H), 2,70 (3H), 3,00 (1H), 3,68 (2H), 3,85 (1H), 4,08 (2H), 5,14 (1H), 6,44 (1H), 6,90 (1H) ppm.

Beispiel 1as

(3S,6R,7S,8S,12E/Z,15S,16E)-6-Ethyl-3,7,15-tris-[[dimethyl(1,1-dimethylethyl)silyl]oxy]-4,4,8,12,16-pentamethyl-17-(2-methyl-4-thiazolyl)-5-oxo-heptadeca-12,16-dienal

510 mg (0,64 mmol) der nach Beispiel 1ar dargestellten Verbindung setzt man in Analogie zu Beispiel 11k um und isoliert nach Aufarbeitung 545 mg (max. 0,64 mmol) der Titelverbindung als Rohprodukt, das man ohne Reinigung weiter umsetzt.

5 Beispiel 1at

(3S,6R,7S,8S,12E/Z,15S,16E)-6-Ethyl-3,7,15-tris-[[dimethyl(1,1-dimethylethyl)silyl]oxy]-4,4,8,12,16-pentamethyl-17-(2-methyl-4-thiazolyl)-5-oxo-heptadeca-12,16-diensäure

Die Lösung von 545 mg (max. 0,64 mmol) der nach Beispiel 1as dargestellten Verbindung in 15 ml Aceton kühlt man auf -30°C, versetzt mit 460 µl einer standardisierten, 8N
10 Chromschwefelsäurelösung und rührt 1 Stunde. Man gießt in ein Gemisch aus Wasser und Diethylether, wäscht die organische Phase mit gesättigter Natriumchloridlösung und trocknet über Natriumsulfat. Nach Filtration und Lösungsmittelabzug isoliert man 410 mg (0,47 mmol, 74% bezogen auf Edukt in Beispiel 1as) der Titelverbindungen, die chromatographisch getrennt werden können, als schwach gelbes Öl.

15 ¹H-NMR (CDCl₃) des Z-Isomeren: δ = -0,02-0,15 (18H), 0,80-0,95 (33H), 1,03-2,28 (12H), 1,17 (3H), 1,18 (3H), 1,69 (3H), 1,96 (3H), 2,35 (1H), 2,54 (1H), 2,71 (3H), 3,03 (1H), 3,81 (1H), 4,16 (1H), 4,41 (1H), 5,20 (1H), 6,53 (1H), 6,94 (1H) ppm.

¹H-NMR (CDCl₃) des E-Isomeren: δ = -0,03-0,16 (18H), 0,79-0,95 (33H), 0,99-2,06 (10H), 1,17 (3H), 1,19 (3H), 1,57 (3H), 1,97 (3H), 2,26 (2H), 2,32 (1H), 2,61 (1H), 2,70 (3H), 3,09 (1H), 3,85
20 (1H), 4,09 (1H), 4,36 (1H), 5,12 (1H), 6,48 (1H), 6,94 (1H) ppm.

Beispiel 1au

(3S,6R,7S,8S,12E/Z,15S,16E)-3,7-Bis-[[dimethyl(1,1-dimethylethyl)silyl]oxy]-15-hydroxy-6-ethyl-17-(2-methyl-4-thiazolyl)-5-oxo-4,4,8,12,16-pentamethyl-heptadeca-12,16-diensäure

25 Variante I:

Die Lösung von 310 mg (0,36 mmol) der nach Beispiel 1at dargestellten Säure in 30 ml wasserfreiem Tetrahydrofuran versetzt man unter einer Atmosphäre aus trockenem Argon mit 500 µl eines Fluorwasserstoff-Pyridin-Komplexes, 7,1 ml einer 1,1 M Lösung von Tetrabutylammoniumfluorid in Tetrahydrofuran und rührt 3 Tage bei 50°C. Man gießt in eine
30 gesättigte Ammoniumchloridlösung, extrahiert mehrfach mit Ethylacetat, wäscht die vereinigten organischen Extrakte mit gesättigter Natriumchloridlösung und trocknet über Natriumsulfat. Nach Filtration und Lösungsmittelabzug reinigt man den Rückstand durch Chromatographie an ca. 200 ml feinem Kieselgel mit einem Gradientensystem aus Dichlormethan und Methanol. Isoliert werden 125 mg (max. 0,24 mmol, max. 66%), die noch Tetrabutylammoniumsalze enthält.

35 Variante II:

108

In Analogie zu Beispiel 1t setzt man 32 mg (37 μ mol) der nach Beispiel 1at dargestellten Säure um und isoliert nach Aufarbeitung und Reinigung 16 mg (31 μ mol, 83%) der Titelverbindung als farbloses Öl.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) des Z-Isomeren: δ = 0,01-0,14 (12H), 0,80-0,99 (24H), 1,02-1,67 (7H), 1,18 (3H), 1,19 (3H), 1,70 (1H), 1,73 (3H), 1,97 (1H), 2,01 (3H), 2,14 (1H), 2,27-2,40 (3H), 2,53 (1H), 2,71 (3H), 2,81 (1H), 3,01 (1H), 3,82 (1H), 4,17 (1H), 4,48 (1H), 5,19 (1H), 6,69 (1H), 6,95 (1H) ppm.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) des E-Isomeren: δ = -0,02-0,11 (12H), 0,73-0,95 (24H), 1,00-1,63 (7H), 1,12 (3H), 1,17 (3H), 1,60 (3H), 1,71 (1H), 1,89-2,06 (2H), 2,00 (3H), 2,22-2,39 (3H), 2,53 (1H), 2,69 (3H), 2,79 (1H), 3,02 (1H), 3,79 (1H), 4,15 (1H), 4,34 (1H), 5,15 (1H), 6,56 (1H), 6,92 (1H) ppm.

Beispiel 1aw

(4S,7R,8S,9S,13E/Z,16S(E))-4,8-Bis-[[dimethyl(1,1-dimethylethyl)silyl]oxy]-7-ethyl-16-(1-methyl-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-1-oxa-5,5,9,13-tetramethyl-cyclohexadec-13-en-2,6-dion

Die Lösung von 55 mg (73 μ mol) der nach Beispiel 1au dargestellten Verbindung in 0,8 ml wasserfreiem Tetrahydrofuran versetzt man unter einer Atmosphäre aus trockenem Argon mit 46 μ l Triethylamin, 44 μ l 2,4,6-Trichlorbenzoylchlorid und rührt 20 Minuten. Man verdünnt mit 20 ml Tetrahydrofuran, versetzt mit 68 mg 4-Dimethylaminopyridin und rührt 30 Minuten bei 23°C. Man engt ein, nimmt in wenig Dichlormethan auf und reinigt durch Chromatographie an 100 ml feinem Kieselgel mit einem Gradientensystem aus n-Hexan und Ethylacetat. Isoliert werden 49 mg (65 μ mol, 89%) der Titelverbindungen als farbloses Öl.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) des Z-Isomeren: δ = -0,12 (3H), 0,08 (3H), 0,10 (3H), 0,13 (3H), 0,73 (3H), 0,79-1,78 (7H), 0,85 (9H), 0,93 (9H), 0,99 (3H), 1,10 (3H), 1,18 (3H), 1,67 (3H), 1,88 (1H), 2,05 (1H), 2,09 (3H), 2,45 (1H), 2,54-2,74 (2H), 2,69 (3H), 2,77 (1H), 3,08 (1H), 4,00 (2H), 4,56 (1H), 5,16 (1H), 6,56 (1H), 6,95 (1H) ppm.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) des E-Isomeren: δ = 0,02-0,16 (12H), 0,78-1,00 (24H), 1,09 (3H), 1,14-1,93 (8H), 1,20 (3H), 1,59 (3H), 2,09-2,21 (1H), 2,13 (3H), 2,39 (1H), 2,43-2,64 (3H), 2,70 (3H), 2,98 (1H), 3,95 (1H), 4,40 (1H), 5,21 (1H), 5,29 (1H), 6,51 (1H), 6,92 (1H) ppm.

Beispiel 1

(4S,7R,8S,9S,13Z,16S(E))-4,8-Dihydroxy-7-ethyl-16-(1-methyl-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-1-oxa-5,5,9,13-tetramethyl-cyclohexadec-13-en-2,6-dion (A) und (4S,7R,8S,9S,13E,16S(E))-4,8-Dihydroxy-7-ethyl-16-(1-methyl-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-1-oxa-5,5,9,13-tetramethyl-cyclohexadec-13-en-2,6-dion (B)

Die Lösung von 48 mg (64 μ mol) der nach Beispiel 1a dargestelltten Verbindung in 3 ml wasserfreiem Dichlormethan versetzt man bei -20°C unter einer Atmosphäre aus trockenem Argon mit 220 μ l einer ca. 20%igen Trifluoressigsäure und rührt 1 Stunde. Man gießt in eine gesättigte Natriumhydrogencarbonatlösung, extrahiert mit Dichlormethan und trocknet die organische Phase über Natriumsulfat. Nach Filtration und Lösungsmittelabzug reinigt man den Rückstand durch mehrfache Chromatographie an analytischen Dünnschichtplatten. Als Laufmittel dient ein Gemisch aus n-Hexan und Ethylacetat, als Elutionsmittel Ethylacetat. Isoliert werden 13 mg (25 μ mol, 39%) der Titelverbindung A sowie 12 mg (23 μ mol, 36%) der Titelverbindung B jeweils als farbloses Öl.

¹H-NMR (CDCl₃) von A: δ = 0,89 (3H), 1,04 (3H), 1,09 (3H), 1,19-1,94 (8H), 1,33 (3H), 1,70 (3H), 2,07 (3H), 2,15-2,33 (2H), 2,38 (1H), 2,44-2,74 (3H), 2,70 (3H), 3,23 (1H), 3,62 (1H), 3,72 (1H), 4,24 (1H), 5,12 (1H), 5,22 (1H), 6,57 (1H), 6,95 (1H) ppm.

¹H-NMR (CDCl₃) von B: δ = 0,84 (3H), 1,01 (6H), 1,29 (3H), 1,38-2,00 (8H), 1,61 (3H), 2,07 (3H), 2,20 (1H), 2,22-2,50 (3H), 2,58 (1H), 2,70 (3H), 3,37 (1H), 3,73 (1H), 4,02 (1H), 4,12 (1H), 4,41 (1H), 5,05 (1H), 5,38 (1H), 6,57 (1H), 6,99 (1H) ppm.

Beispiel 2

(1S,3S(E),7S,10R,11S,12S,16R)-7,11-Dihydroxy-3-(1-methyl-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-10-ethyl-8,8,12,16-tetramethyl-4,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion (A) und (1R,3S(E),7S,10R,11S,12S,16S)-7,11-Dihydroxy-3-(1-methyl-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-10-ethyl-8,8,12,16-tetramethyl-4,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion (B)

Die Lösung von 10 mg (19 μ mol) der nach Beispiel 1 dargestellten Verbindung A in 1 ml Dichlormethan versetzt man unter einer Atmosphäre aus trockenem Argon bei -10°C mit 10 mg einer ca. 80%igen meta-Chlorperbenzoesäure und rührt 4 Stunden bei 0°C. Man gießt in eine gesättigte Natriumhydrogencarbonatlösung, extrahiert mit Dichlormethan und trocknet die organische Phase über Natriumsulfat. Nach Filtration und Lösungsmittelabzug reinigt man den Rückstand durch wiederholte Chromatographie an analytischen Dünnschichtplatten. Als Laufmittel dienen Gemische aus n-Hexan und Ethylacetat sowie Dichlormethan und Methanol, als Elutionsmittel Ethylacetat. Isoliert werden 4,5 mg (8,4 μ mol, 44%) der Titelverbindung A sowie 1 mg (1,9 μ mol, 10%) der Titelverbindung B als farbloser Schaum.

¹H-NMR (CDCl₃) von A: δ = 0,86 (3H), 1,00 (3H), 1,05 (3H), 1,28 (3H), 1,33-2,12 (10H), 1,38 (3H), 2,11 (3H), 2,41 (1H), 2,57 (1H), 2,70 (3H), 2,77-2,85 (2H), 3,38 (1H), 3,49 (1H), 3,67 (1H), 4,27 (1H), 4,56 (1H), 5,46 (1H), 6,57 (1H), 6,97 (1H) ppm.

¹H-NMR (CDCl₃) von B: δ= 0,85 (3H), 0,95 (3H), 1,03 (3H), 1,22-1,73 (10H), 1,30 (3H), 1,38 (3H), 2,08 (1H), 2,61 (3H), 2,41-2,59 (2H), 2,71 (3H), 2,91 (1H), 2,99 (1H), 3,24 (1H), 3,43 (1H), 3,96 (1H), 4,30 (1H), 5,60 (1H), 6,60 (1H), 6,98 (1H) ppm.

5 Beispiel 3

(1R,3S(E),7S,10R,11S,12S,16R)-7,11-Dihydroxy-3-(1-methyl-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-10-ethyl-8,8,12,16-tetramethyl-4,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion (A) und (1S,3S(E),7S,10R,11S,12S,16S)-7,11-Dihydroxy-3-(1-methyl-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-10-ethyl-8,8,12,16-tetramethyl-4,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion (B)

10 mg (19 μmol) der nach Beispiel 1 hergestellten Verbindung B setzt man in Analogie zu Beispiel 2 um und isoliert nach Aufarbeitung und Reinigung 6 mg (11 μmol, 59%) eines Gemisches der beiden Titelverbindungen als farblosen Schaum.

¹H-NMR (CDCl₃) von A oder B: δ= 0,86 (3H), 0,96 (3H), 1,03 (3H), 1,06-2,08 (11H), 1,28 (3H), 1,38 (3H), 2,09 (3H), 2,46-2,59 (2H), 2,70 (3H), 2,87 (1H), 3,02 (1H), 3,33 (1H), 3,79 (1H), 4,22 (1H), 4,34 (1H), 5,49 (1H), 6,65 (1H), 7,00 (1H) ppm.

¹H-NMR (CDCl₃) von B oder A: δ= 0,86 (3H), 0,96 (3H), 1,09 (3H), 1,21-1,94 (9H), 1,25 (3H), 1,37 (3H), 2,03 (2H), 2,09 (3H), 2,50-2,61 (2H), 2,71 (3H), 2,87 (1H), 2,94 (1H), 3,28 (1H), 3,67 (1H), 3,72 (1H), 4,27 (1H), 5,46 (1H), 6,59 (1H), 6,97 (1H) ppm.

20 Beispiel 4

(4S,7S,8R,9S,13Z,16S(E))-4,8-Dihydroxy-7-ethyl-16-(1-methyl-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-1-oxa-5,5,9,13-tetramethyl-cyclohexadec-13-en-2,6-dion (A) und (4S,7S,8R,9S,13E,16S(E))-4,8-Dihydroxy-7-ethyl-16-(1-methyl-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-1-oxa-5,5,9,13-tetramethyl-cyclohexadec-13-en-2,6-dion (B)

25 Die nach Beispiel 1a hergestellte diastereomere Verbindung B setzt man in Analogie zu den Beispielen 1a bis 1aw und 1 zu den Titelverbindungen A und B um.

Beispiel 5

(1S,3S(E),7S,10S,11R,12S,16R)-7,11-Dihydroxy-3-(1-methyl-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-10-ethyl-8,8,12,16-tetramethyl-4,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion (A) und (1R,3S(E),7S,10S,11R,12S,16S)-7,11-Dihydroxy-3-(1-methyl-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-10-ethyl-8,8,12,16-tetramethyl-4,17-dioxabicycl [14.1.0]heptad can-5,9-di n (B)

35 Di nach Beispiel 4 hergestellt Verbindung A setzt man in Analogie zu Beispiel 2 zu den trennbaren Titelverbindungen A und B um.

Beispiel 6

(1S,3S(E),7S,10S,11R,12S,16R)-7,11-Dihydroxy-3-(1-methyl-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-10-ethyl-8,8,12,16-tetramethyl-4,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion und (1R,3S(E),7S,10S,11R,12S,16S)-7,11-Dihydroxy-3-(1-methyl-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-10-ethyl-8,8,12,16-tetramethyl-4,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion

Die nach Beispiel 4 hergestellte Verbindung B setzt man in Analogie zu Beispiel 2 zu einem Gemisch der Titelverbindungen um.

Beispiel 7

(4S,7R,8S,9S,13(Z),16S(E))-4,8-Dihydroxy-5,5,7,9,13-pentamethyl-16-((3-pyridyl)ethenyl)-1-oxa-cyclohexadec-13-en-2,6-dion (A) und (4S,7R,8S,9S,13E,16S(E))-4,8-Dihydroxy-5,5,7,9,13-pentamethyl-16-((3-pyridyl)ethenyl)-1-oxa-cyclohexadec-13-en-2,6-dion (B)

Beispiel 7a

(Z,3S)-1-[[Dimethyl(1,1-dimethylethyl)silyl]oxy]-3-[[1,1-dimethylethyl)diphenylsilyl]oxy]-4-methyl-5-(3-pyridyl)-pent-4-en (A) und (E,3S)-1-[[Dimethyl(1,1-dimethylethyl)silyl]oxy]-3-[[1,1-dimethylethyl)diphenylsilyl]oxy]-4-methyl-5-(3-pyridyl)-pent-4-en (B)

In Analogie zu Beispiel 1a f setzt man 4,8 g (10,2 mmol) der nach Beispiel 1a e dargestellten Verbindung unter Verwendung von Diethyl(3-pyridyl)methanphosphonat um und isoliert nach Aufarbeitung und Reinigung 448 mg (0,82 mmol, 8%) der Titelverbindung A sowie 3,5 g (6,41 mmol, 63%) der Titelverbindung B jeweils als farbloses Öl.

¹H-NMR (CDCl₃) von A: δ = -0,06 (6H), 0,81 (9H), 1,01 (9H), 1,75 (1H), 1,97 (4H), 3,48 (2H), 4,83 (1H), 6,11 (1H), 6,97 (1H), 7,11-7,30 (5H), 7,30-7,39 (2H), 7,39-7,50 (4H), 8,08 (1H), 8,33 (1H) ppm.

¹H-NMR (CDCl₃) von B: δ = -0,01 (6H), 0,85 (9H), 1,11 (9H), 1,78 (3H), 1,83 (1H), 1,97 (1H), 3,58 (2H), 4,42 (1H), 6,03 (1H), 7,21 (1H), 7,28-7,50 (7H), 7,62-7,75 (4H), 8,29 (1H), 8,41 (1H) ppm.

Beispiel 7b

(E,3S)-3-[[1,1-Dimethylethyl)diphenylsilyl]oxy]-4-methyl-5-(3-pyridyl)-pent-4-en-1-ol Analog zu Beispiel 1a g werden 3,5 g (6,41 mmol) der unter Beispiel 7a b hergestellten Verbindung mit in m 65:35:10-Gemisch aus Eisessig/Wasser/Tetrahydrofuran umg setzt. Man erhält nach Aufreinigung 2,1 g (4,86 mmol, 76%).

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 1,12 (9H), 1,75 (3H), 1,88 (2H), 3,65 (2H), 4,45 (1H), 6,25 (1H), 7,21 (1H), 7,28-7,50 (7H), 7,60-7,75 (4H), 8,30 (1H), 8,44 (1H) ppm.

Beispiel 7c

(E,3S)-1-Iod-3-[[[(1,1-dimethylethyl)diphenylsilyl]oxy]-4-methyl-5-(3-pyridyl)-pent-4-en

Analog zu Beispiel 1ah werden aus 2,1 g (4,86 mmol) der unter Beispiel 7b beschriebenen Verbindung 1,98 g (3,66 mmol, 75%) der Titelverbindung erhalten.

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 1,11 (9H), 1,78 (3H), 2,17 (2H), 3,03 (2H), 4,29 (1H), 6,19 (1H), 7,22 (1H), 7,30-7,50 (7H), 7,63-7,75 (4H), 8,32 (1H), 8,44 (1H) ppm.

Beispiel 7d

(5E,3S)-[3-[[[(1,1-dimethylethyl)diphenylsilyl]oxy]-4-methyl-5-(3-pyridyl)-pent-4-en-1-yl]-triphénylphosphoniumiodid

Analog zu Beispiel 1ai werden aus 1,98 g (3,66 mmol) der unter Beispiel 7c beschriebenen Verbindung 2,35 g (2,93 mmol, 80%) der Titelverbindung erhalten.

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 1,08 (9H), 1,80 (3H), 3,27 (1H), 3,56 (1H), 4,66 (1H), 6,52 (1H), 7,25-7,90 (27H), 8,35 (1H), 8,46 (1H) ppm.

Beispiel 7e

(4S(4R,5S,6S,10E/Z,13S,14E))-4-(13-[[[(1,1-Dimethylethyl)diphenylsilyl]oxy]-2,4,6,10,14-pentamethyl-15-(3-pyridyl)-3-oxo-5-(tetrahydropyran-2-yloxy)-pentadeca-10,14-dien-2-yl)-2,2-dimethyl-[1,3]dioxan

Analog zu Beispiel 1ao werden 800 mg (1,76 mmol) der in Analogie zu den Beispielen 1l (Umsetzung mit Ethylmagnesiumbromid) bis 1an hergestellten Verbindung (4S(4R,5S,6S))-4-(3,10-Dioxo-2,4,6-trimethyl-5-(tetrahydropyran-2-yloxy)-undec-2-yl)-2,2-dimethyl-[1,3]dioxan mit 4,24 g (5,28 mmol) der unter Beispiel 7d beschriebenen Verbindung und 5,44 ml einer 1 M Lösung von Natrium-bis-(trimethylsilyl)-amid in Tetrahydrofuran umgesetzt. Man erhält 684 mg (0,79 mmol, 45%) der Titelverbindung.

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 0,86-0,98 (3H), 0,98-1,94 (45H), 2,20-2,42 (2H), 3,22 (1H), 3,42 (1H), 3,58-4,02 (4H), 4,08-4,22 (2H), 4,46 + 4,52 (1H), 5,00 (1H), 6,03 (1H), 7,19 (1H), 7,24-7,47 (7H), 7,60-7,73 (4H), 8,28+8,40 (2H) ppm.

Beispiel 7f

(3S,6R,7S,8S,12E/Z,15S,16E)-15-[[[(1,1-Dimethylethyl)diphenylsilyl]oxy]-4,4,6,8,12,16-hexamethyl-17-(3-pyridyl)-5-oxo-heptadeca-12,16-dien-1,3,7-triol

Analog zu Beispiel 1ap werden aus 684 mg (0,79 mmol) der unter Beispiel 7e beschriebenen Verbindung 542 mg (0,73 mmol, 92%) der Titelverbindung erhalten.

Beispiel 7g

(3S,6R,7S,8S,12E/Z,15S,16E)-15-[[[(1,1-Dimethylethyl)diphenylsilyl]oxy]-4,4,6,8,12,16-hexamethyl-17-(3-pyridyl)-1,3,7-tris-[[dimethyl(1,1-dimethylethyl)silyl]oxy]-heptadeca-12,16-dien-5-on

Analog zu Beispiel 1a_q werden aus 542 mg (0,73 mmol) der unter Beispiel 7f beschriebenen Verbindung 995 mg (max. 0,73 mmol, max. 100%) der Titelverbindung erhalten, die mit Silanol verunreinigt ist.

Beispiel 7h

(3S,6R,7S,8S,12E/Z,15S,16E)-3,7-Bis-[[dimethyl(1,1-dimethylethyl)silyl]oxy]-15-[[[(1,1-dimethylethyl)diphenylsilyl]oxy]-1-hydroxy-4,4,6,8,12,16-hexamethyl-17-(3-pyridyl)-heptadeca-12,16-dien-5-on

Analog zu Beispiel 1a_r werden aus 995 mg (max. 0,73 mmol) der unter Beispiel 7g beschriebenen Verbindung 604 mg (0,62 mmol, 85%) der Titelverbindung erhalten.

Beispiel 7i

(3S,6R,7S,8S,12E/Z,15S,16E)-3,7-Bis-[[dimethyl(1,1-dimethylethyl)silyl]oxy]-15-[[[(1,1-dimethylethyl)diphenylsilyl]oxy]-4,4,6,8,12,16-hexamethyl-17-(3-pyridyl)-5-oxo-heptadeca-12,16-diensäure

Analog zu den Beispielen 1a_s und 1a_t werden aus 604 mg (0,62 mmol) der unter Beispiel 7h beschriebenen Verbindung 550 mg (0,56 mmol, 90%) der Titelverbindung erhalten.

Beispiel 7k

(3S,6R,7S,8S,12E/Z,15S,16E)-4,4,6,8,12,16-Hexamethyl-17-(3-pyridyl)-5-oxo-3,7,15-trihydroxy-heptadeca-12,16-diensäure

Analog zu Beispiel 1a_u werden aus 550 mg (0,56 mmol) der unter Beispiel 7i beschriebenen Verbindung 269 mg (0,49 mmol, 88%) der Titelverbindung erhalten.

Beispiel 7l

(3S,6R,8S,12E/Z,15S,16E)-3,7-Bis[[dimethyl(1,1-dimethylethyl)silyl]oxy]-4,4,6,8,12,16-hexamethyl-15-hydroxy-17-(3-pyridyl)-5-oxy-heptadeca-12,16-diensäure

Analog zu Beispiel 1a_v werden aus 269 mg (0,49 mmol) der unter Beispiel 7k beschriebenen Verbindung 127 mg (0,17 mmol, 35%) der Titelverbindung erhalten.

Alternative Darstellung von 7l über 7n bis 7r:

Beispiel 7n

(4S,4R,5S,6S,10E/Z,13S,14E)-4-(13-hydroxy-2,4,6,10,14-pentamethyl-15-(3-pyridinyl)-3-oxo-5-(tetrahydro-pyran-2-yloxy)-pentadeca-10,14-dien-2-yl)-2,2-dimethyl-[1,3]dioxane

Analog zu Beispiel 1i werden aus 710 mg (0,85 mmol) der unter 7e beschriebenen Verbindung 486 mg (0,81 mmol, 95%) der Titelverbindung erhalten.

- 5 ¹H-NMR (CDCl₃): δ = 0,90-1,00 (3H), 1,05-1,90 (36H), 2,38 (2H), 3,27 (1H), 3,46 (1H), 3,63 + 3,80-4,00 (4H), 4,10-4,20 (2H), 4,46 + 4,55 (1H), 5,15 (1H), 6,49 (1H), 7,24 (1H), 7,57 (1H), 8,47 (1H), 8,54 (1H) ppm.

Beispiel 7o

- 10 **(3S,6R,7S,8S,12E/Z,15S,16E)-4,4,6,8,12,16-Hexamethyl-17-(3-pyridyl)-1,3,7,15-tetra-hydroxy-heptadeca-12,16-dien-5-on**

Analog zu Beispiel 1f werden aus 486 mg (0,81 mmol) der unter 7n beschriebenen Verbindung 335 mg (0,71 mmol, 87%) der Titelverbindung erhalten.

- 15 ¹H-NMR (CDCl₃): δ = 0,82 + 0,86 (3H), 1,08 + 1,10 (3H), 1,13 (3H), 1,22 (3H), 1,68 + 1,72 (3H), 1,90 (3H), 2,40 (2H), 3,30 (1H), 3,35-3,48 (2H), 3,85-3,96 (2H), 4,17 (1H), 4,20 (1H), 5,05 (1H), 6,50 (1H), 7,25 (1H), 7,61 (1H), 8,45 (1H), 8,53 (1H) ppm.

Beispiel 7p

- 20 **(3S,6R,7S,8S,12E/Z,15S,16E)-3,7,15-Tris-[[dimethyl(1,1-dimethylethyl)silyl]oxy]-1-hydroxy-4,4,6,8,12,16-hexamethyl-17-(3-pyridyl)-heptadeca-12,16-dien-5-on**

Analog zu Beispiel 1aq werden aus 335 mg (0,71 mmol) der unter 7o beschriebenen Verbindung 730 mg (max. 0,71 mmol, max. 100%) der Titelverbindung erhalten, die mit Silanol verunreinigt ist.

- 25 ¹H-NMR (CDCl₃): δ = 0,05-1,16 (24H), 0,85-0,97 (39H), 1,02 + 1,04 + 1,07 (6H), 1,22 (3H), 1,60 (3H), 1,70 + 1,83 (3H), 2,29 (1H), 3,13 (1H), 3,05-3,80 (2H), 3,76 (1H), 3,89 (1H), 4,11 (1H), 5,13 (1H), 6,46 (1H), 7,23 (1H), 7,54 (1H), 8,42 (1H), 8,50 (1H) ppm.

Beispiel 7q

- 30 **(3S,6R,7S,8S,12E/Z,15S,16E)-3,7,15-Tris-[[dimethyl(1,1-dimethylethyl)silyl]oxy]-1-hydroxy-4,4,6,8,12,16-hexamethyl-17-(3-pyridyl)-heptadeca-12,16-dien-5-on**

Analog zu Beispiel 1ar werden aus 730 mg (max. 0,71 mmol) der unter 7p beschriebenen Verbindung 441 mg (0,54 mmol, 76%) der Titelverbindung erhalten.

- 35 ¹H-NMR (CDCl₃): δ = 0,05-0,18 (18H), 0,90-1,10 (30H), 1,11 (6H), 1,25 (3H), 1,62 + 1,70 (3H), 1,82 (3H), 2,38 (1H), 3,13 (1H), 3,63 (2H), 3,81 (1H), 4,05-4,15 (2H), 5,17 (1H), 6,38 (1H), 7,22 (1H), 7,53 (1H), 8,45 (1H), 8,52 (1H) ppm.

Beispiel 7r

(3S,6R,7S,8S,12E/Z,15S,16E)-3,7,15-Tris-[[dimethyl(1,1-dimethylethyl)silyl]oxy]-4,4,6,8,12,16-hexamethyl-17-(3-pyridyl)-5-oxo-heptadeca-12,16-dien-5-säure

Analog zu den Beispielen 1as und 1at werden aus 441 mg (0,38 mmol) der unter 7q beschriebenen Verbindung 316 mg (0,38 mmol, 70%) der Titelverbindung erhalten.

¹H-NMR (CDCl₃): δ= 0,00-0,18 (18H), 0,90-1,00 (30H), 1,12 (3H), 1,13 + 1,14 (3H), 1,19 (3H), 1,62 + 1,70 (3H), 1,79 + 1,80 (3H), 3,18 (1H), 3,75 + 3,80 (1H), 4,19 (1H), 4,44 + 4,48 (1H), 5,12 + 5,14 (1H), 6,32 + 6,35 (1H), 7,30 (1H), 7,60 + 7,62 (1H), 8,38 + 8,40 (1H), 8,58 ppm.

Beispiel 7l

(3S,6R,8S,12E/Z,15S,16E)-3,7-Bis[[dimethyl(1,1-dimethylethyl)silyl]oxy]-4,4,6,8,12,16-hexamethyl-15-hydroxy-17-(3-pyridyl)-5-oxy-heptadeca-12,16-diensäure

Analog zu Beispiel 1i werden aus 316 mg (0,38 mmol) der unter 7r beschriebenen Verbindung 295 mg (max. 0,38 mmol, max. 100%) der Titelverbindung erhalten.

¹H-NMR (CDCl₃): δ= 0,00-0,18 (12H), 0,88-1,00 (21H), 1,10 (3H), 1,15 (3H), 1,18 (3H), 1,63 + 1,70 (3H), 1,84 + 1,86 (3H), 2,30-2,50 (3H), 3,10 (1H), 3,75 + 3,78 (1H), 4,20 + 4,25 (1H), 4,45 (1H), 5,14 (1H), 6,49 (1H), 7,33 (1H), 7,68 (1H), 8,41 (1H), 8,60 (1H) ppm.

Beispiel 7m

(4S,7R,8S,13E/Z,16S(E))-4,8-Bis-[[dimethyl(1,1-dimethylethyl)silyl]oxy]-4,4,6,8,12,16-hexamethyl-16-((3-pyridyl)ethenyl)-1-oxa-cyclohexadec-13-en-2,6-dion

Analog zu Beispiel 1aw werden aus 127 mg (0,17 mmol) der unter Beispiel 7l beschriebenen Verbindung 104 mg (0,14 mmol, 85%) der Titelverbindung erhalten.

¹H-NMR (CDCl₃): δ= -0,05-0,13 (12H), 0,82-1,00 (21H), 1,12 (3H), 1,15 (3H), 1,23 (3H), 1,60 + 1,69 (3H), 1,90 + 1,92 (3H), 2,40-2,60 (4H), 3,02 (1H), 3,88 + 3,90 (1H), 4,10 (1H), 4,48 (1H), 5,07 + 5,14 (1H), 5,18 + 5,25 (1H), 6,47 + 6,50 (1H), 7,25 (1H), 7,55 + 7,60 (1H), 8,45 (1H), 8,50 + 8,53 (1H) ppm.

Beispiel 7

(4S,7R,8S,9S,13Z,16S(E))-4,8-Dihydroxy-5,5,7,9,13-pentamethyl-16-((3-pyridyl)ethenyl)-1-oxa-cyclohexadec-13-en-2,6-dion (A) und

(4S,7R,8S,9S,13E,16S(E))-4,8-Dihydroxy-5,5,7,9,13-pentamethyl-16-((3-pyridyl)ethenyl)-1-oxa-cyclohexadec-13-en-2,6-dion (B)

Analog zu Beispiel 1 werden aus 104 mg (0,14 mmol) der unter Beispiel 7m beschriebenen Verbindung 24 mg (48 μmol, 34%) der Titelverbindung A sowie 25 mg (50 μmol, 36%) der Titelverbindung B erhalten.

¹H-NMR (CDCl₃)

Verbindung A: δ= 1,03 (3H), 1,10 (3H), 1,21 (3H), 1,32 (3H), 1,62 (3H), 1,92 (3H), 2,18-2,80 (6H), 3,14 (1H), 3,73 (1H), 4,16 (1H), 5,17 (1H), 5,29 (1H), 6,51 (1H), 7,25 (1H), 7,58 (1H), 8,47 (1H), 8,53 (1H) ppm.

Verbindung A: δ = 1,00 (3H), 1,05 (3H), 1,16 (3H), 1,30 (3H), 1,63 (3H), 1,91 (3H), 2,18-2,65 (6H), 3,22 (1H), 3,65 (1H), 4,20 (1H), 5,11 (1H), 5,43 (1H), 6,49 (1H), 7,27 (1H), 7,59 (1H), 8,49 (1H), 8,52 (1H) ppm.

5 **Beispiel 8**

(1S,3S(E),7S,10R,11S,12S,16R)-7,11-Dihydroxy-8,8,10,12,16-pentamethyl-3-((3-pyridyl)ethenyl)-4,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion (A) und

(1S,3S(E),7S,10R,11S,12S,16S)-7,11-Dihydroxy-8,8,10,12,16-pentamethyl-3-((3-pyridyl)ethenyl)-4,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion (B) und

10 (1S,3S(E),7S,10R,11S,12S,16R)-7,11-Dihydroxy-8,8,10,12,16-pentamethyl-3-((3-N-oxypyridyl)ethenyl)-4,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion (C) und

(1S,3S(E),7S,10R,11S,12S,16S)-7,11-Dihydroxy-8,8,10,12,16-pentamethyl-3-((3-N-oxypyridyl)ethenyl)-4,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion (D)

Analog zu Beispiel 2 werden aus 15 mg (30 μ mol) der unter Beispiel 7 beschriebenen Verbindung
 15 A 7,4 mg (14 μ mol, 46%) der Titelverbindung A, 1,6 mg (3 μ mol, 10%) der Titelverbindung B, 2,4 mg der Titelverbindung C sowie 0,9 mg (4,4 μ mol, 15%) der Titelverbindung D (1,7 mg, 6%) erhalten.

¹H-NMR (CDCl₃): Verbindung C:

20 δ = 1,03 (3H), 1,10 (3H), 1,17 (3H), 1,28 (3H), 1,22 (3H), 1,91 (3H), 2,40-2,63 (3H), 2,79 (1H), 3,33 (1H), 3,68 (1H), 3,77 (1H), 4,12 (3H), 5,46 (1H), 6,46 (1H), 7,18 (1H), 7,25 (1H), 8,11 (1H), 8,18 (1H) ppm.

Verbindung D:

25 δ = 0,97 (3H), 1,10 (3H), 1,13 (3H), 1,28 (3H), 1,40 (3H), 1,95 (3H), 2,50 (1H), 3,12 (1H), 3,34 (1H), 3,80 (1H), 4,08 (1H), 4,16 (1H), 5,69 (1H), 6,47 (1H), 7,17 (1H), 7,26 (1H), 8,11 (1H), 8,18 (1H) ppm.

30

Beispiel 9

(4S,7R,8S,9S,13(Z),16S(E))-4,8-Dihydroxy-5,5,7,9,13-pentamethyl-16-((4-pyridyl)ethenyl)-1-oxa-cyclohexadec-13-en-2,6-dion (A) und

35 (4S,7R,8S,9S,13(E),16S(E))-4,8-Dihydroxy-5,5,7,9,13-pentamethyl-16-((4-pyridyl)ethenyl)-1-oxa-cyclohexadec-13-en-2,6-dion (B)

Beispiel 9a

(4S(4R,5S,6S,10E/Z,13S,14E))-4-(13-[[1,1-Dimethylethyl]diphenylsilyl]oxy)-2,4,6,10,14-pentamethyl-15-(4-pyridyl)-3-oxo-5-(tetrahydropyran-2-yloxy)-pentadeca-10,14-dien-2-yl)-2,2-dimethyl-[1,3]dioxan

Analog zu Beispiel 7e werden 2,08 g (4,70 mmol) der in Analogie zu den Beispielen 1i (Umsetzung mit Ethylmagnesiumbromid) bis 1an hergestellten Verbindung (4S(4R,5S,6S))-4-(3,10-Dioxo-2,4,6-trimethyl-5-(tetrahydropyran-2-yloxy)-undec-2-yl)-2,2-dimethyl-[1,3]dioxan mit 11,4 g (14,2 mmol) (5E,3S)-[3-[[1,1-dimethylethyl]diphenylsilyl]oxy]-4-methyl-5-(4-pyridyl)-pent-4-en-1-yl]-triphenylphosphoniumiodid, das man in Analogie zu den Beispielen 7a bis 7d unter Verwendung von Diethyl(4-pyridyl)methanphosphonat hergestellt hat, umgesetzt. Nach Aufarbeitung und Reinigung isoliert man 2,10 g (2,5 mmol, 53%) der Titelverbindung.

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 0,81-1,95 (49H), 2,20-2,42 (2H), 3,23 (1H), 3,42 (1H), 3,58-4,02 (3H), 4,06-4,21 (2H), 4,46+4,52 (1H), 4,99 (1H), 6,03 (1H), 6,94 (2H), 7,22-7,48 (6H), 7,59-7,73 (4H), 8,49 (2H) ppm.

Beispiel 9b

(4S(4R,5S,6S,10E/Z,13S,14E))-4-(13-hydroxy-2,4,6,10,14-pentamethyl-15-(4-pyridyl)-3-oxo-5-(tetrahydropyran-2-yloxy)-pentadeca-10,14-dien-2-yl)-2,2-dimethyl-[1,3]dioxan

Analog zu Beispiel 1i werden aus 780 mg (0,93 mmol) der unter Beispiel 9a beschriebenen Verbindung 550 mg (0,91 mmol, 98%) der Titelverbindung erhalten.

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 0,80-1,85 (33H), 1,91 (3H), 1,94-2,11 (5H), 2,36 (2H), 3,27 (1H), 3,43 (1H), 3,61-4,01 (3H), 4,08-4,21 (2H), 4,46+4,54 (1H), 5,16 (1H), 6,48 (1H), 7,18 (2H), 8,55 (2H) ppm.

Beispiel 9c

(3S,6R,7S,8S,12E/Z,15S,16E)-4,4,6,8,12,16-Hexamethyl-17-(4-pyridyl)-1,3,7,15-tetrahydroxy-heptadeca-12,16-dien-5-on

Analog zu Beispiel 1f werden aus 600 mg (1,00 mmol) der unter Beispiel 9b

beschriebenen Verbindung unter Verwendung von p-Toluolsulfonsäure 340 mg (0,71 mmol, 71%) der Titelverbindung erhalten.

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 0,82 (3H), 1,06 (3H), 1,12 (3H), 1,22 (3H), 1,73 (3H), 0,90-1,83 (9H), 1,91 (3H), 1,95-2,13 (3H), 2,30-2,47 (2H), 3,19-3,35 (2H), 3,42 (1H), 3,81-3,97 (2H), 4,04 (1H), 4,19 (1H), 5,18 (1H), 6,46 (1H), 7,18 (2H), 8,52 (2H) ppm.

Beispiel 9d

(3S,6R,7S,8S,12E/Z,15S,16E)-3,7,15-Tris-[[dimethyl(1,1-dimethylthyl)silyl]oxy]-1-hydroxy-4,4,6,8,12,16-hexamethyl-17-(4-pyridyl)-heptadeca-12,16-dien-5-on

Analog zu Beispiel 1aq werden aus 300 mg (0,63 mmol) der unter Beispiel 9c beschriebenen Verbindung 435 mg (0,47 mmol, 74%) der Titelverbindung erhalten.

¹H-NMR (CDCl₃): δ = -0,01-0,14 (24H), 0,82-0,97 (37H), 1,02 (3H), 1,04 (3H), 1,21 (3H), 0,98-1,70 (12H), 1,87 (3H), 1,90-2,03 (2H), 2,25 (2H), 3,13 (1H), 3,51-3,71 (2H), 3,76 (1H), 3,88 (1H), 4,03-4,14 (1H), 5,13 (1H), 6,34 (1H), 7,13 (2H), 8,52 (2H) ppm.

Beispiel 9e

(3S,6R,7S,8S,12E/Z,15S,16E)-3,7,15-Tris-[[dimethyl(1,1-dimethylethyl)silyl]oxy]-1-hydroxy-4,4,6,8,12,16-hexamethyl-17-(4-pyridyl)-heptadeca-12,16-dien-5-on

Analog zu Beispiel 1ar werden aus 410 mg (0,44 mmol) der unter Beispiel 9d beschriebenen Verbindung 339 mg (0,41 mmol, 94%) der Titelverbindung erhalten.

¹H-NMR (CDCl₃): δ = -0,01-0,14 (18H), 0,80-0,95 (31H), 0,97-1,70 (7H), 1,06 (6H), 1,21 (3H), 1,59+1,69 (3H), 1,87 (3H), 1,90-2,06 (2H), 2,26 (2H), 3,12 (1H), 3,65 (2H), 3,80 (1H), 4,09 (2H), 5,14 (1H), 6,36 (1H), 7,13 (2H), 8,53 (2H) ppm.

Beispiel 9f

(3S,6R,7S,8S,12E/Z,15S,16E)-3,7,15-Tris-[[dimethyl(1,1-dimethylethyl)silyl]oxy]-4,4,6,8,12,16-hexamethyl-17-(4-pyridyl)-5-oxo-heptadeca-12,16-diensäure

Analog zu den Beispielen 1as und 1at werden aus 280 mg (0,34 mmol) der unter Beispiel 9e beschriebenen Verbindung 204 mg (0,25 mmol, 72%) der Titelverbindung erhalten.

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 0,00-0,14 (18H), 0,78-0,98 (30H), 1,06 (3H), 1,08 (3H), 1,24 (3H), 1,05-1,55 (5H), 1,60+1,69 (3H), 1,87 (3H), 1,98 (2H), 2,20-2,37 (3H), 2,10-3,10 (1H), 2,51 (1H), 3,14 (1H), 3,79 (1H), 4,11 (1H), 4,40 (1H), 5,13 (1H), 6,36 (1H), 7,17 (2H), 8,53 (2H) ppm.

Beispiel 9g

(3S,6R,8S,12E/Z,15S,16E)-3,7-Bis[[dimethyl(1,1-dimethylethyl)silyl]oxy]-4,4,6,8,12,16-hexamethyl-15-hydroxy-17-(4-pyridyl)-5-oxy-heptadeca-12,16-diensäure

Analog zu Beispiel 1av werden aus 198 mg (0,24 mmol) der unter Beispiel 9f beschriebenen Verbindung 132 mg (0,18 mmol, 77%) der Titelverbindung erhalten.

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 0,00-0,15 (12H), 0,85-1,00 (18H), 1,10-1,18 (6H), 1,20-1,28 (6H), 1,62 + 1,73 (3H), 2,05 (1H), 2,20-2,50 (4H), 2,85 (1H), 3,15 (1H), 3,79 (1H), 4,18 (1H), 4,42 (1H), 5,18 (1H), 6,50 (1H), 7,15-7,25 (2H), 8,50-8,60 (2H) ppm.

Beispiel 9h

(4S,7R,8S,13E/Z,16S(E))-4,8-Bis-[[dimethyl(1,1-dimethylethyl)silyl]oxy]-4,4,6,8,12,16-hexamethyl-16-(4-pyridyl)ethynyl-1-oxa-cyclononadec-13-en-2,6-dien

Analog zu Beispiel 1a werden aus 130 mg (0,18 mmol) der unter Beispiel 9g beschriebenen Verbindung 98 mg (0,14 mmol, 76%) der Titelverbindung erhalten.

Beispiel 9

- 5 (4S,7R,8S,9S,13Z,16S(E))-4,8-Dihydroxy-5,5,7,9,13-pentamethyl-16-((4-pyridyl)ethenyl)-1-oxa-cyclohexadec-13-en-2,6-dion (A) und
(4S,7R,8S,9S,13E,16S(E))-4,8-Dihydroxy-5,5,7,9,13-pentamethyl-16-((4-pyridyl)ethenyl)-1-oxa-cyclohexadec-13-en-2,6-dion (B)

- 10 Analog zu Beispiel 1 werden aus 98 mg (0,14 mmol) der unter Beispiel 9h beschriebenen Verbindung 24 mg (49 µmol, 35%) der Titelverbindung A sowie 21 mg (43 µmol, 31%) der Titelverbindung B erhalten.

Beispiel 10

- 15 (1S,3S(E),7S,10R,11S,12S,16R)-7,11-Dihydroxy-8,8,10,12,16-pentamethyl-3-((4-pyridyl)ethenyl)-4,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion (A) und
(1S,3S(E),7S,10R,11S,12S,16S)-7,11-Dihydroxy-8,8,10,12,16-pentamethyl-3-((4-pyridyl)ethenyl)-4,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion (B)

- 20 Analog zu Beispiel 2 werden aus 18 mg (37 µmol) der unter Beispiel 9 beschriebenen Verbindung A 11 mg (22 µmol, 59%) der Titelverbindung A bzw. aus sowie 15 mg (31 µmol) Verbindung B 9 mg (18 µmol, 58%) der Titelverbindung B erhalten.

Beispiel 11

- 25 (1S,3S(E),7S,10R,11S,12S,16R)-7,11-Dihydroxy-3-(1-methyl-2-(3-N-oxido-2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-10-ethyl-8,8,12,16-tetramethyl-4,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion

In Analogie zu Beispiel 2 setzt man 10 mg (19 µmol) der nach Beispiel 2 dargestellten Verbindung A bei 23°C um und isoliert nach Aufarbeitung und Reinigung 3,5 mg (6,5 µmol, 34%) der Titelverbindung als farbloses Öl.

- 30 ¹H-NMR (CDCl₃): δ = 0,90 (3H), 1,03 (3H), 1,07 (3H), 1,10-2,03 (9H), 1,31 (3H), 1,43 (3H), 2,03 (1H), 2,09 (3H), 2,19-2,26 (2H), 2,52 (1H), 2,61 (3H), 2,68-2,81 (2H), 3,34 (1H), 3,65 (1H), 4,59 (1H), 5,39 (1H), 6,61 (1H), 6,81 (1H), 7,08 (1H) ppm.

Beispiel 12

- 35 (4S,7R,8S,9S,13Z,16S(E))-4,8-Dihydroxy-7-benzyl-16-(1-methyl-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-1-oxa-5,5,9,13-tetramethyl-cyclohexadec-13-en-2,6-dion

Beispiel 12a

(4S)-4-((3RS)-2-Methyl-3-hydroxy-5-phenyl-pent-2-yl)-2,2-dimethyl-[1,3]dioxan

In Analogie zu Beispiel 1l setzt man 2,97 g (15,9 mmol) der nach Beispiel 1k dargestellten Verbindung unter Verwendung von Phenethylmagnesiumbromid um und isoliert nach
 5 Aufarbeitung und Reinigung 3,27 g (11,2 mmol, 70%) der Titelverbindung als farbloses Öl.

¹H-NMR (CDCl₃): δ= 0,72+0,88 (3H), 0,89+0,93 (3H), 1,33 (1H), 1,39+1,42 (3H), 1,47+1,50 (3H), 1,58-1,93 (3H), 2,61 (1H), 3,00 (1H), 3,48-3,60 (1H), 3,72-4,03 (4H), 7,13-7,35 (5H) ppm.

Beispiel 12b

10 **(4S)-4-(2-Methyl-3-oxo-5-phenyl-pent-2-yl)-2,2-dimethyl-[1,3]dioxan**

In Analogie zu Beispiel 1m setzt man 2,71 g (9,3 mmol) der nach Beispiel 12a dargestellten Verbindung um und isoliert nach Aufarbeitung und Reinigung 2,35 g (8,1 mmol, 87%) der Titelverbindung als farbloses Öl.

15 ¹H-NMR (CDCl₃): δ= 1,03 (3H), 1,12 (3H), 1,28 (1H), 1,31 (3H), 1,38 (3H), 1,60 (1H), 2,77-2,92 (4H), 3,83 (1H), 3,93 (1H), 4,02 (1H), 7,12-7,22 (3H), 7,22-7,32 (2H) ppm.

Beispiel 12c

(4S(4R,5S,6S,10RS))-4-(2,6-Dimethyl-10-(((1,1-dimethylethyl)diphenylsilyl)oxy)-4-benzyl-5-hydroxy-3-oxo-undec-2-yl)-2,2-dimethyl-[1,3]dioxan (A) und (4S(4S,5R,6S,10RS))-4-(2,6-Dimethyl-10-(((1,1-dimethylethyl)diphenylsilyl)oxy)-4-benzyl-5-hydroxy-3-oxo-undec-2-yl)-2,2-dimethyl-[1,3]dioxan (B)

20

In Analogie zu Beispiel 1ak setzt man 2,34 g (8,06 mmol) der nach Beispiel 12b dargestellten Verbindung um und isoliert nach Aufarbeitung und Reinigung 2,91 g (4,32 mmol, 54%) der Titelverbindung A sowie 1,72 g (2,55 mmol, 32%) der Titelverbindung B jeweils als farbloses Öl.

25 ¹H-NMR (CDCl₃) von A: δ= 0,38 (3H), 0,83-1,82 (31H), 2,66-3,02 (3H), 3,47 (1H), 3,58 (1H), 3,74-3,94 (4H), 7,05-7,28 (5H), 7,31-7,46 (6H), 7,61-7,72 (4H) ppm.

¹H-NMR (CDCl₃) von B: δ= 0,78 (3H), 0,82-1,66 (21H), 0,98 (3H), 1,29 (3H), 1,36 (3H), 2,78 (1H), 2,94 (1H), 3,05 (1H), 3,44 (1H), 3,54 (1H), 3,72-3,91 (4H), 7,04-7,29 (5H), 7,31-7,48 (6H), 7,63-7,75 (5H) ppm.

30

Beispiel 12d

(4S(4R,5S,6S,10RS))-4-(2,6-Dimethyl-10-(((1,1-dimethylethyl)diphenylsilyl)oxy)-4-benzyl-3-oxo-5-(tetrahydropyran-2-yl)-undec-2-yl)-2,2-dimethyl-[1,3]dioxan

In Analogie zu Beispiel 1a setzt man 2,90 g (4,4 mmol) der nach Beispiel 12c dargestellten Verbindung A um und isoliert nach Aufarbeitung und Reinigung 3,18 g (4,2 mmol, 95%) der Titelverbindung als farbloses Öl.

5 Beispiel 12e

(4S(4R,5S,6S,10RS))-4-(2,6-Dimethyl-4-benzyl-10-hydroxy-3-oxo-5-(tetrahydropyran-2-yloxy)-undec-2-yl)-2,2-dimethyl-[1,3]dioxan

In Analogie zu Beispiel 1i setzt man 3,18 g (4,20 mmol) der nach Beispiel 12d dargestellten Verbindung um und isoliert nach Aufarbeitung und Reinigung 1,39 g (2,68 mmol, 64%) der
10 Titelverbindung als farbloses Öl.

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 0,28+0,47+0,49 (3H), 0,92-1,14 (7H), 1,14-1,95 (24H), 2,79+2,99-3,13 (2H), 3,34-4,27 (8H), 4,45+4,56 (1H), 7,05-7,29 (5H) ppm.

Beispiel 12f

15 **(4S(4R,5S,6S))-4-(2,6-Dimethyl-4-benzyl-3,10-dioxo-5-(tetrahydropyran-2-yloxy)-undec-2-yl)-2,2-dimethyl-[1,3]dioxan**

In Analogie zu Beispiel 1m setzt man 1,39 g (2,68 mmol) der nach Beispiel 12e dargestellten Verbindung um und isoliert nach Aufarbeitung und Reinigung 1,18 g (2,28 mmol, 85%) der Titelverbindung als farbloses Öl.

20 ¹H-NMR (CDCl₃): δ = 0,26+0,47 (3H), 0,98-1,11 (7H), 1,27+1,31 (3H), 1,39+1,41 (3H), 1,20-1,90 (12H), 2,15 (3H), 2,45 (2H), 2,79+2,97-3,12 (2H), 3,36-4,07 (6H), 4,15+4,21 (1H), 4,43+4,54 (1H), 7,08-7,28 (5H) ppm.

Beispiel 12g

25 **(4S(4R,5S,6S,10E/Z,13S,14E))-4-(13-(((1,1-Dimethylethyl)diphenylsilyl)oxy)-4-benzyl-15-(2-methyl-4-thiazolyl)-3-oxo-5-(tetrahydropyran-2-yloxy)-2,6,10,14-tetramethyl-pentadeca-10,14-dien-2-yl)-2,2-dimethyl-[1,3]dioxan**

In Analogie zu Beispiel 1ao setzt man 477 mg (923 μmol) der nach Beispiel 12f dargestellten Verbindung unter Verwendung von n-Butyllithium als Base um und isoliert nach Aufarbeitung und
30 Reinigung 367 mg (393 μmol, 43%) der Titelverbindung als farbloses Öl.

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 0,23+0,46 (3H), 0,92-1,10 (19H), 1,10-1,92 (22H), 1,99 (3H), 2,13-2,40 (2H), 2,70 (3H), 2,80+2,94-3,14 (2H), 3,35-4,25 (6H), 4,47+4,53 (1H), 4,98 (1H), 6,22 (1H), 6,77 (1H), 7,07-7,24 (5H), 7,25-7,45 (6H), 7,60-7,73 (4H) ppm.

35 Beispiel 12h

(4S(4R,5S,6S,10E/Z,13S,14E))-4-(4-Benzyl-13-hydroxy-15-(2-methyl-4-thiazolyl)-3-oxo-5-(tetrahydropyran-2-yl)-2,6,10,14-tetramethyl-pentadeca-10,14-dien-2-yl)-2,2-dimethyl-[1,3]dioxan

In Analogie zu Beispiel 1i setzt man 548 mg (586 µmol) der nach Beispiel 12g dargestellten Verbindung um und isoliert nach Aufarbeitung und Reinigung 330 mg (474 µmol, 81%) der Titelverbindung als farbloses Öl.

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 0,25+0,046 (3H), 0,92-1,10 (6H), 1,10-1,90 (13H), 1,28+1,32 (3H), 1,39+1,41 (3H), 1,68+1,74 (3H), 1,99-2,13 (2H), 2,06 (3H), 2,36 (2H), 2,71 (3H), 2,81+3,00-3,14 (2H), 3,37-4,26 (9H), 4,48+4,57 (1H), 5,20 (1H), 6,58 (1H), 6,94 (1H), 7,08-7,26 (5H) ppm.

Beispiel 12i

3S,6R,7S,8S,12E/Z,15S,16E)-6-Benzyl-17-(2-methyl-4-thiazolyl)-5-oxo-4,4,8,12,16-pentamethyl-heptadeca-12,16-dien-1,3,7,15-tetraol

In Analogie zu Beispiel 1f setzt man 330 mg (474 µmol) der nach Beispiel 12h dargestellten Verbindung um und isoliert nach Aufarbeitung und Reinigung 224 mg (392 µmol, 83%) der Titelverbindung als farbloses Öl.

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 0,40 (3H), 0,93-1,04 (6H), 1,08-1,87 (8H), 1,63+1,71 (3H), 1,92-2,11 (5H), 2,33 (2H), 2,67-3,06 (3H), 2,72 (3H), 3,11 (1H), 3,23-3,50 (2H), 3,54 (1H), 3,65-3,92 (3H), 4,13 (1H), 5,18 (1H), 6,53 (1H), 6,94 (1H), 7,06-7,29 (5H) ppm.

Beispiel 12k

(3S,6R,7S,8S,12E/Z,15S,16E)-6-Benzyl-17-(2-methyl-4-thiazolyl)-4,4,8,12,16-pentamethyl-1,3,7,15-tetrakis-[[dimethyl(1,1-dimethylethyl)silyl]oxy]-heptadeca-12,16-dien-5-on

In Analogie zu Beispiel 1aq setzt man 224 mg (392 µmol) der nach Beispiel 12i dargestellten Verbindung um und isoliert nach Aufarbeitung und Reinigung 323 mg (314 µmol, 80%) der Titelverbindung als farbloses Öl.

¹H-NMR (CDCl₃): δ = -0,03-0,12 (24H), 0,79-1,73 (53H), 1,61+1,69 (3H), 1,91-2,07 (2H), 2,00 (3H), 2,26 (2H), 2,71 (3H), 2,86 (1H), 2,98 (1H), 3,33-3,55 (2H), 3,66 (1H), 3,80 (1H), 4,10 (1H), 5,17 (1H), 6,47 (1H), 6,91 (1H), 7,06-7,29 (H) ppm.

Beispiel 12l

(3S,6R,7S,8S,12E/Z,15S,16E)-6-Benzyl-1-hydroxy-17-(2-methyl-4-thiazolyl)-4,4,8,12,16-pentamethyl-3,7,15-tris-[[dimethyl(1,1-dimethylethyl)silyl]oxy]-heptadeca-12,16-dien-5-on

123

In Analogie zu Beispiel 11a setzt man 432 mg (420 µmol) der nach Beispiel 12k dargestellten Verbindung um und isoliert nach Aufarbeitung und Reinigung 264 mg (289 µmol, 69%) der Titelverbindung als farbloses Öl.

¹H-NMR (CDCl₃): δ = -0,03-0,12 (18H), 0,53 (1H), 0,78-1,40 (41H), 1,62+1,71 (3H), 1,42-1,81 (2H), 2,00 (3H), 1,92-2,10 (2H), 2,27 (2H), 2,70 (3H), 2,852 (1H), 3,09 (1H), 3,30 (2H), 3,40-(1H), 3,70 (1H), 3,81 (1H), 4,11 (1H), 5,17 (1H), 6,46 (1H), 6,91 (1H), 7,11-7,30 (5H) ppm.

Beispiel 12m

(3S,6R,7S,8S,12E/Z,15S,16E)-6-Benzyl-3,7,15-tris-[[dimethyl(1,1-dimethylethyl)silyl]oxy]-4,4,8,12,16-pentamethyl-17-(2-methyl-4-thiazolyl)-5-oxo-heptadeca-12,16-diensäure

In Analogie zu Beispiel 1k setzt man 264 mg (289 µmol) der nach Beispiel 12l dargestellten Verbindung um und isoliert nach Aufarbeitung 255 mg (279 µmol, 97%) der Titelverbindung als farbloses Öl, das man ohne Reinigung weiter umsetzt.

15 Beispiel 12n

(3S,6R,7S,8S,12Z,15S,16E)-6-Benzyl-17-(2-methyl-4-thiazolyl)-5-oxo-4,4,8,12,16-pentamethyl-3,7,15-tris-[[dimethyl(1,1-dimethylethyl)silyl]oxy]-heptadeca-12,16-diensäure (A) und (3S,6R,7S,8S,12E,15S,16E)-6-Benzyl-17-(2-methyl-4-thiazolyl)-5-oxo-4,4,8,12,16-pentamethyl-3,7,15-tris-[[dimethyl(1,1-dimethylethyl)silyl]oxy]-heptadeca-12,16-diensäure (B)

In Analogie zu Beispiel 1a setzt man 255 mg (279 µmol) der nach Beispiel 12m dargestellten Verbindung um und isoliert nach Aufarbeitung und Reinigung 61 mg (66 µmol, 24%) der Titelverbindung A als farblosen Feststoff sowie 54 mg (58 µmol, 21%) der Titelverbindung B als farbloses Öl.

¹H-NMR (CDCl₃) von A: δ = -0,07-0,18 (18H), 0,60 (3H), 0,78 (3H), 0,82 (9H), 0,89 (9H), 0,92 (9H), 1,07 (3H), 1,72 (3H), 1,95 (3H), 0,74-2,33 (12H), 2,69 (3H), 2,91 (1H), 3,03 (1H), 3,41 (1H), 3,62 (1H), 4,20 (1H), 4,30 (1H), 5,23 (1H), 6,72 (1H), 6,96 (1H), 7,05-7,29 (5H) ppm.

¹H-NMR (CDCl₃) von B: δ = -0,08-0,14 (18H), 0,72 (3H), 0,82 (3H), 0,85 (9H), 0,90 (9H), 0,93 (9H), 0,98 (3H), 1,60 (3H), 0,65-2,08 (9H), 1,96 (3H), 2,12 (1H), 2,29 (2H), 2,71 (3H), 2,92 (2H), 3,47 (1H), 3,69 (1H), 4,09 (1H), 4,21 (1H), 5,12 (1H), 6,49 (1H), 6,95 (1H), 7,06-7,30 (5H) ppm.

Beispiel 12o

(3S,6R,7S,8S,12Z,15S,16E)-6-Benzyl-15-hydroxy-17-(2-methyl-4-thiazolyl)-5-oxo-4,4,8,12,16-pentamethyl-3,7-bis-[[dimethyl(1,1-dimethylethyl)silyl]oxy]-heptadeca-12,16-diensäure

In Analogie zu Beispiel 1i setzt man 61 mg (66 µmol) der nach Beispiel 12n dargestellten Verbindung A bei 23°C um und isoliert nach Aufarbeitung und Reinigung 33 mg (41 µmol, 61%) der Titelverbindung als farbloses Öl.

¹H-NMR (CDCl₃): δ = -0,11 (3H), -0,08-0,05 (9H), 0,80 (9H), 0,88 (9H), 0,91 (3H), 0,94 (3H), 0,99 (3H), 1,72 (3H), 1,98 (3H), 0,77-2,22 (12H), 2,69 (3H), 2,70-2,91 (2H), 3,39 (1H), 3,62 (1H), 4,18 (1H), 4,33 (1H), 4,43-5,73 (1H), 5,13 (1H), 6,68 (1H), 6,91 (1H), 7,05-7,26 (5H) ppm.

Beispiel 12p

(4S,7R,8S,9S,13Z,16S(E))-4,8-Bis-[[dimethyl(1,1-dimethylethyl)silyl]oxy]-7-benzyl-16-(1-methyl-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-1-oxa-5,5,9,13-tetramethyl-cyclohexadec-13-en-2,6-dion

In Analogie zu Beispiel 1aw setzt man 33 mg (40 µmol) der nach Beispiel 12o dargestellten Verbindung um und isoliert nach Aufarbeitung und Reinigung 17 mg (21 µmol, 53%) der Titelverbindung als farbloses Öl.

¹H-NMR (CDCl₃): δ = -0,06 (3H), 0,00 (3H), 0,07 (3H), 0,09 (3H), 0,98 (3H), 1,71 (3H), 2,10 (3H), 0,70-2,48 (34H), 2,63 (1H), 2,71 (3H), 2,81 (2H), 3,23 (1H), 3,76 (1H), 4,17 (1H), 5,13 (2H), 6,56 (1H), 6,95 (1H), 7,06-7,32 (5H) ppm.

Beispiel 12

(4S,7R,8S,9S,13Z,16S(E))-4,8-Dihydroxy-7-benzyl-16-(1-methyl-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-1-oxa-5,5,9,13-tetramethyl-cyclohexadec-13-en-2,6-dion

In Analogie zu Beispiel 1 setzt man 12,2 mg (9,7 µmol) der nach Beispiel 12p dargestellten Verbindung um und isoliert nach Aufarbeitung und Reinigung 5,0 mg (8,8 µmol, 91%) der Titelverbindung als farbloses Öl.

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 0,61 (3H), 0,83 (3H), 1,11 (3H), 1,22-2,00 (5H), 1,71 (3H), 2,05 (3H), 2,19-2,49 (5H), 2,61 (1H), 2,66 (3H), 2,89 (1H), 3,03 (1H), 3,59 (1H), 3,67 (1H), 4,21 (1H), 5,10 (1H), 5,24 (1H), 6,53 (1H), 6,92 (1H), 7,07-7,31 (5H) ppm.

Beispiel 13

(4S,7R,8S,9S,13E,16S(E))-4,8-Dihydroxy-7-benzyl-16-(1-methyl-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-1-oxa-5,5,9,13-tetramethyl-cyclohexadec-13-en-2,6-dion

Beispiel 13a

(3S,6R,7S,8S,12E,15S,16E)-6-Benzyl-15-hydroxy-17-(2-methyl-4-thiazolyl)-5-oxo-4,4,8,12,16-pentamethyl-3,7-bis-[[dimethyl(1,1-dimethylethyl)silyl]oxy]-heptadeca-12,16-diensäure

In Analogie zu Beispiel 1i setzt man 47 mg (51 µmol) der nach Beispiel 12n dargestellten Verbindung B bei 23°C um und isoliert nach Aufarbeitung und Reinigung 22 mg (27 µmol, 53%) der Titelverbindung als farbloses Öl.

¹H-NMR (CDCl₃): δ = -0,08 (3H), -0,03-0,09 (9H), 0,82 (9H), 0,89 (12H), 0,97 (6H), 1,64 (3H), 2,02 (3H), 0,78-2,10 (9H), 2,27-2,46 (2H), 2,70 (3H), 2,82 (2H), 2,92-3,34 (2H), 3,42 (1H), 3,67 (1H), 4,19 (1H), 4,32 (1H), 5,28 (1H), 6,63 (1H), 6,92 (1H), 7,02-7,27 (5H) ppm.

Beispiel 13b

(4S,7R,8S,9S,13E,16S(E))-4,8-Bis-[[dimethyl(1,1-dimethylethyl)silyl]oxy]-7-benzyl-16-(1-methyl-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-1-oxa-5,5,9,13-tetramethyl-cyclohexadec-13-en-2,6-dion

In Analogie zu Beispiel 1aw setzt man 22 mg (27 µmol) der nach Beispiel 13a dargestellten Verbindung um und isoliert nach Aufarbeitung und Reinigung 12 mg (15 µmol, 56%) der Titelverbindung als farbloses Öl.

¹H-NMR (CDCl₃): δ = -0,04 (3H), 0,06 (6H), 0,12 (3H), 0,80 (3H), 0,88 (9H), 0,90 (9H), 0,96 (3H), 1,08 (3H), 1,64 (3H), 0,74-1,72 (4H), 1,80-2,27 (5H), 2,09 (3H), 2,33 (1H), 2,53-2,82 (2H), 2,70 (3H), 2,96 (1H), 3,20 (1H), 3,74 (1H), 4,15 (1H), 5,19-5,32 (2H), 6,47 (1H), 6,90 (1H), 7,07-7,31 (5H) ppm.

Beispiel 13

(4S,7R,8S,9S,13E,16S(E))-4,8-Dihydroxy-7-benzyl-16-(1-methyl-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-1-oxa-5,5,9,13-tetramethyl-cyclohexadec-13-en-2,6-dion

In Analogie zu Beispiel 1 setzt man 12 mg (15 µmol) der nach Beispiel 13b dargestellten Verbindung um und isoliert nach Aufarbeitung und Reinigung 6,0 mg (11 µmol, 69%) der Titelverbindung als farbloses Öl.

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 0,69 (3H), 0,72 (3H), 0,89 (1H), 1,08 (3H), 1,38-1,69 (3H), 1,61 (3H), 1,90-2,12 (2H), 2,02 (3H), 2,19 (1H), 2,25-2,44 (3H), 2,54 (1H), 2,69 (3H), 2,79 (1H), 2,99 (1H), 3,73 (2H), 4,25-4,39 (2H), 4,66 (1H), 5,03 (1H), 5,34 (1H), 6,52 (1H), 6,97 (1H), 7,04-7,29 (5H) ppm.

Beispiel 14

(1S,3S(E),7S,10R,11S,12S,16R)-10-Benzyl-7,11-dihydroxy-3-(1-methyl-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-8,8,12,16-tetramethyl-4,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion (A)

und (1R,3S(E),7S,10R,11S,12S,16S)-10-Benzyl-7,11-dihydroxy-3-(1-methyl-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-8,8,12,16-tetramethyl-4,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion (B)

Die Lösung von 4,0 mg (7,0 µmol) der nach Beispiel 12 dargestellten Verbindung in 0,1 ml Acetonitril versetzt man mit 38 µl einer 1M Lösung von Natriummethyldiamin-tetracetat, kühlt auf 0°C und versetzt mit 67 µl 1,1,1-Trifluoraceton sowie einem Gemisch aus 21 mg Oxon und 4,5 mg Natriumhydrogencarbonat. Man läßt 5 Stunden reagieren, gießt auf Natriumthiosulfatlösung und extrahiert mehrfach mit Ethylacetat. Die vereinigten organischen Extrakte wäscht man mit gesättigter Natriumchloridlösung und reinigt den nach Filtration und Lösungsmittelabzug erhaltenen Rückstand durch Chromatographie an einer analytischen Dünnschichtplatte. Als Laufmittel dient ein Gemisch aus n-Hexan und Ethylacetat. Isoliert werden 2,2 mg (3,8 µmol, 54%) der Titelverbindung A sowie 0,3 mg (0,5 µmol, 7%) der Titelverbindung B jeweils als farbloses Öl.

¹H-NMR (CDCl₃) von A: δ= 0,67 (3H), 0,80 (3H), 1,07 (3H), 1,29 (3H), 1,35-2,06 (9H), 2,09 (3H), 2,33 (1H), 2,49 (1H), 2,68 (3H), 2,72-2,85 (2H), 3,04 (1H), 3,40 (1H), 3,62 (1H), 3,77 (1H), 4,22 (1H), 4,51 (1H), 5,47 (1H), 6,51 (1H), 6,95 (1H), 7,06-7,30 (5H) ppm.

¹H-NMR (CDCl₃) von B: δ= 0,68 (3H), 0,76 (3H), 0,86 (1H), 1,07 (3H), 1,23-2,13 (7H), 1,30 (3H), 2,08 (3H), 2,30-2,49 (2H), 2,70 (3H), 2,87-3,11 (3H), 3,28 (2H), 3,57 (1H), 3,93 (1H), 4,21 (1H), 4,54-5,73 (1H), 5,58 (1H), 6,58 (1H), 6,97 (1H), 7,07-7,31 (5H) ppm.

Beispiel 15

(1S,3S(E),7S,10R,11S,12S,16S)-10-Benzyl-7,11-dihydroxy-3-(1-methyl-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-8,8,12,16-tetramethyl-4,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion (A)
und (1R,3S(E),7S,10R,11S,12S,16R)-10-Benzyl-7,11-dihydroxy-3-(1-methyl-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-8,8,12,16-tetramethyl-4,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion (B)

In Analogie zu Beispiel 14 setzt man 3,1 mg (5,4 µmol) der nach Beispiel 13 dargestellten Verbindung um und isoliert nach Aufarbeitung und Reinigung 0,7 mg (1,2 µmol, 22%) der Titelverbindung A oder B sowie 0,6 mg (1,0 µmol, 19%) der Titelverbindung B oder A als farbloses Öl.

¹H-NMR (CDCl₃) von A oder B: δ= 0,76 (3H), 0,88 (3H), 1,02 (3H), 1,24 (1H), 1,30 (3H), 1,38-1,78 (5H), 1,92-2,13 (3H), 2,07 (3H), 2,44 (2H), 2,70 (3H), 2,78-2,87 (2H), 3,04 (1H), 3,60 (1H), 3,71-3,80 (2H), 4,01 (1H), 4,28 (1H), 5,45 (1H), 6,62 (1H), 6,99 (1H), 7,11-7,31 (5H) ppm.

¹H-NMR (CDCl₃) von B oder A: δ= 0,70 (3H), 0,76 (3H), 1,06 (3H), 1,19-1,64 (5H), 1,22 (3H), 1,80 (1H), 1,90-2,12 (3H), 2,07 (3H), 2,46 (2H), 2,69 (3H), 2,79 (1H), 2,92 (1H), 3,08 (1H), 3,32 (1H), 3,57 (1H), 3,62 (1H), 3,71 (1H), 4,12 (1H), 5,42 (1H), 6,54 (1H), 6,96 (1H), 7,06-7,31 (5H) ppm.

Beispiel 16

(4S,7S,8R,9S,13Z,16S(E))-4,8-Dihydroxy-7-benzyl-16-(1-methyl-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-1-oxa-5,5,9,13-tetramethyl-cyclohexadec-13-en-2,6-dion

5

Beispiel 16a

(4S(4S,5R,6S,10RS))-4-(2,6-Dimethyl-10-(((1,1-dimethylethyl)diphenylsilyl)oxy)-4-benzyl-3-oxo-5-(tetrahydropyran-2-yloxy)-undec-2-yl)-2,2-dimethyl-[1,3]dioxan

In Analogie zu Beispiel 1a setzt man 1,71 g (2,59 mmol) der nach Beispiel 12c dargestellten Verbindung B um und isoliert nach Aufarbeitung und Reinigung 1,51 g (1,99 mmol, 77%) der Titelverbindung als farbloses Öl.

Beispiel 16b

(4S(4S,5R,6S,10RS))-4-(2,6-Dimethyl-4-benzyl-10-hydroxy-3-oxo-5-(tetrahydropyran-2-yloxy)-undec-2-yl)-2,2-dimethyl-[1,3]dioxan

In Analogie zu Beispiel 1i setzt man 1,51 g (1,99 mmol) der nach Beispiel 16a dargestellten Verbindung um und isoliert nach Aufarbeitung und Reinigung 855 mg (1,65 mmol, 83%) der Titelverbindung als farbloses Öl.

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 0,88+0,92 (3H), 0,92-1,95 (32H), 2,82-3,10 (2H), 3,32-3,59 (2H), 3,71-3,98 (5H), 4,43-4,59 (1H), 7,11-7,31 (5H) ppm.

Beispiel 16c

(4S(4S,5R,6S))-4-(2,6-Dimethyl-4-benzyl-3,10-dioxo-5-(tetrahydropyran-2-yloxy)-undec-2-yl)-2,2-dimethyl-[1,3]dioxan

In Analogie zu Beispiel 1m setzt man 850 mg (1,64 mmol) der nach Beispiel 16b dargestellten Verbindung um und isoliert nach Aufarbeitung und Reinigung 741 mg (1,43 mmol, 88%) der Titelverbindung als farbloses Öl.

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 0,84+0,90 (3H), 0,95+1,05 (3H), 0,97 (3H), 1,8-1,88 (19H), 2,15 (3H), 2,42 (2H), 2,79-3,08 (2H), 3,31-3,57 (2H), 3,69-3,96 (5H), 4,43+4,52 (1H), 7,10-7,29 (5H) ppm.

30

Beispiel 16d

(4S(4S,5R,6S,10E/Z,13S,14E))-4-(13-(((1,1-Dimethylethyl)diphenylsilyl)oxy)-4-benzyl-15-(2-methyl-4-thiazolyl)-3-oxo-5-(tetrahydropyran-2-yloxy)-2,6,10,14-tetramethyl-pentadeca-10,14-dien-2-yl)-2,2-dimethyl-[1,3]dioxan

In Analogie zu Beispiel 1a0 setzt man 737 mg (1,43 mmol) der nach Beispiel 16c dargestellten Verbindung unter Verwendung von n-Butyllithium als Bas um und isoliert nach Aufarbeitung und Reinigung 491 mg (525 µmol, 37%) der Titelverbindung als farbloses Öl.

5 Beispiel 16e

(4S(4S,5R,6S,10E/Z,13S,14E))-4-(4-Benzyl-13-hydroxy-15-(2-methyl-4-thiazolyl)-3-oxo-5-(tetrahydropyran-2-yloxy)-2,6,10,14-tetramethyl-pentadeca-10,14-dien-2-yl)-2,2-dimethyl-[1,3]dioxan

10 In Analogie zu Beispiel 1i setzt man 1,09 g (1,17 mmol) der nach Beispiel 16d dargestellten Verbindung um und isoliert nach Aufarbeitung und Reinigung 677 mg (973 µmol, 83%) der Titelverbindung als farbloses Öl.

¹H-NMR (CDCl₃): δ= 0,78-2,12 (31H), 1,67+1,73 (3H), 2,06 (3H), 2,36 (2H), 2,71 (3H), 2,81-3,08 (2H), 3,30-3,52 (2H), 3,69-3,96 (5H), 4,14 (1H), 4,43+4,51 (1H), 5,20 (1H), 6,57 (1H), 6,95 (1H), 7,08-7,30 (5H) ppm.

15

Beispiel 16f

(3S,6S,7R,8S,12E/Z,15S,16E)-6-Benzyl-17-(2-methyl-4-thiazolyl)-5-oxo-4,4,8,12,16-pentamethyl-heptadeca-12,16-dien-1,3,7,15-tetraol

20 In Analogie zu Beispiel 1f setzt man 675 mg (970 µmol) der nach Beispiel 16e dargestellten Verbindung um und isoliert nach Aufarbeitung und Reinigung 495 mg (866 µmol, 89%) der Titelverbindung als farbloses Öl.

¹H-NMR (CDCl₃): δ= 0,73-0,86 (6H), 0,96-1,10 (3H), 1,21-1,79 (7H), 1,67+1,76 (3H), 1,98-2,17 (5H), 2,28-2,50 (3H), 2,70 (3H), 2,85 (1H), 2,97 (1H), 3,09 (1H), 3,40-3,87 (7H), 4,16 (1H), 5,27 (1H), 6,51+6,57 (1H), 6,94 (1H), 7,07-7,30 (5H) ppm.

25

Beispiel 16g

(3S,6S,7R,8S,12E/Z,15S,16E)-6-Benzyl-17-(2-methyl-4-thiazolyl)-4,4,8,12,16-pentamethyl-1,3,7,15-tetrakis-[[dimethyl(1,1-dimethylethyl)silyl]oxy]-heptadeca-12,16-dien-5-on

30 In Analogie zu Beispiel 1a0 setzt man 337 mg (589 µmol) der nach Beispiel 16f dargestellten Verbindung um und isoliert nach Aufarbeitung und Reinigung 444 mg (432 µmol, 73%) der Titelverbindung als farbloses Öl.

¹H-NMR (CDCl₃): δ= -0,08-0,13 (24H), 0,42 (3H), 0,79-1,03 (42H), 1,11-1,73 (8H), 1,60+1,67 (3H), 1,90-2,08 (4H), 2,26 (2H), 2,71 (3H), 2,91 (2H), 3,22 (1H), 3,50-3,72 (3H), 3,85 (1H), 4,09 (1H), 5,16 (1H), 6,46 (1H), 6,91 (1H), 7,07-7,27 (5H) ppm.

35

Beispiel 16h

(3S,6S,7R,8S,12E/Z,15S,16E)-6-Benzyl-1-hydroxy-17-(2-methyl-4-thiazolyl)-4,4,8,12,16-pentamethyl-3,7,15-tris-[[dimethyl(1,1-dimethylethyl)silyl]oxy]-heptadeca-12,16-dien-5-on

In Analogie zu Beispiel 1a setzt man 444 mg (432 μ mol) der nach Beispiel 16g dargestellten Verbindung um und isoliert nach Aufarbeitung und Reinigung 272 mg (297 μ mol, 69%) der Titelverbindung als farbloses Öl.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ = -0,07-0,18 (18H), 0,48 (3H), 0,79-1,72 (40H), 1,61+1,68 (3H), 1,81 (1H), 1,90-2,09 (5H), 2,26 (2H), 2,70 (3H), 2,86-3,04 (2H), 3,23 (1H), 3,59 (2H), 3,70 (1H), 3,91 (1H), 4,10 (1H), 5,16 (1H), 6,44 (1H), 6,91 (1H), 7,08-7,29 (5H) ppm.

Beispiel 16i

(3S,6S,7R,8S,12E/Z,15S,16E)-6-Benzyl-3,7,15-tris-[[dimethyl(1,1-dimethylethyl)silyl]oxy]-4,4,8,12,16-pentamethyl-17-(2-methyl-4-thiazolyl)-5-oxo-heptadeca-12,16-diensäure

In Analogie zu Beispiel 1k setzt man 272 mg (297 μ mol) der nach Beispiel 16h dargestellten Verbindung um und isoliert nach Aufarbeitung 264 mg (289 μ mol, 97%) der Titelverbindung als farbloses Öl, das man ohne Reinigung weiter umsetzt.

Beispiel 16k

(3S,6S,7R,8S,12Z,15S,16E)-6-Benzyl-17-(2-methyl-4-thiazolyl)-5-oxo-4,4,8,12,16-pentamethyl-3,7,15-tris-[[dimethyl(1,1-dimethylethyl)silyl]oxy]-heptadeca-12,16-diensäure (A) und (3S,6S,7R,8S,12E,15S,16E)-6-Benzyl-17-(2-methyl-4-thiazolyl)-5-oxo-4,4,8,12,16-pentamethyl-3,7,15-tris-[[dimethyl(1,1-dimethylethyl)silyl]oxy]-heptadeca-12,16-diensäure (B)

In Analogie zu Beispiel 1a setzt man 264 mg (289 μ mol) der nach Beispiel 16i dargestellten Verbindung um und isoliert nach Aufarbeitung und Reinigung 87 mg (94 μ mol, 32%) der Titelverbindung A sowie 67 mg (73 μ mol, 25%) der Titelverbindung B jeweils als farbloses Öl.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) von A: δ = -0,09 (3H), -0,02-0,13 (15H), 0,69 (3H), 0,80-1,48 (32H), 1,03 (3H), 1,63-1,79 (1H), 1,68 (3H), 2,00 (3H), 1,91-2,09 (2H), 2,12-2,33 (3H), 2,72 (3H), 2,77-3,20 (6H), 3,31 (1H), 3,70 (1H), 4,10 (1H), 4,43 (1H), 5,16 (1H), 6,47 (1H), 6,91 (1H), 7,08-7,29 (5H) ppm.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) von B: δ = -0,10 (3H), -0,03-0,17 (15H), 0,68 (3H), 0,80-1,50 (33H), 1,02 (3H), 1,61 (3H), 1,71 (2H), 1,88-2,07 (2H), 2,00 (3H), 2,11-2,68 (4H), 2,71 (3H), 2,86 (2H), 3,30 (1H), 3,69 (1H), 3,75-4,08 (1H), 4,11 (1H), 4,43 (1H), 5,16 (1H), 6,47 (1H), 6,91 (1H), 7,08-7,30 (5H) ppm.

Beispiel 16l

(3S,6S,7R,8S,12Z,15S,16E)-8-Benzyl-15-hydroxy-17-(2-methyl-4-thiazolyl)-5-oxo-4,4,8,12,16-pentamethyl-3,7-bis-[[dimethyl(1,1-dimethylethyl)silyl]oxy]-heptadeca-12,16-dien-1-säure

In Analogie zu Beispiel 1i setzt man 87 mg (94 µmol) der nach Beispiel 16k dargestellten Verbindung A bei 23°C um und isoliert nach Aufarbeitung und Reinigung 76 mg (93 µmol, 99%) der Titelverbindung als farbloses Öl.

¹H-NMR (CDCl₃): δ = -0.03-0.13 (12H), 0.52 (3H), 0.78-1.80 (28H), 1.73 (3H), 1.91-2.17 (2H), 2.00 (3H), 2.21 (2H), 2.34 (2H), 2.69-3.01 (3H), 2.73 (3H), 3.19 (1H), 3.31 (1H), 3.74 (1H), 4.13 (1H), 4.28-5.68 (1H), 4.36 (1H), 5.18 (1H), 6.62 (1H), 6.97 (1H), 7.08-7.31 (5H) ppm.

10 Beispiel 16m

(4S,7S,8R,9S,13Z,16S(E))-4,8-Bis-[[dimethyl(1,1-dimethylethyl)silyl]oxy]-7-benzyl-16-(1-methyl-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-1-oxa-5,5,9,13-tetramethyl-cyclohexadec-13-en-2,6-dion

In Analogie zu Beispiel 1aw setzt man 76 mg (93 µmol) der nach Beispiel 16l dargestellten Verbindung um und isoliert nach Aufarbeitung und Reinigung 68 mg (85 µmol, 92%) der Titelverbindung als farbloses Öl.

¹H-NMR (CDCl₃): δ = -0.02 (3H), 0.01 (3H), 0.16 (3H), 0.30 (3H), 0.54 (3H), 0.64 (3H), 0.85 (9H), 0.97 (9H), 0.99 (3H), 0.80-1.75 (5H), 1.69 (3H), 1.89 (1H), 1.98-2.31 (3H), 2.13 (3H), 2.37 (1H), 2.52 (1H), 2.70 (1H), 2.72 (3H), 3.10 (1H), 3.46 (1H), 3.96 (1H), 4.05 (1H), 5.10 (1H), 5.15 (1H), 6.48 (1H), 7.02 (1H), 7.09-7.31 (5H) ppm.

Beispiel 16

(4S,7S,8R,9S,13Z,16S(E))-4,8-Dihydroxy-7-benzyl-16-(1-methyl-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-1-oxa-5,5,9,13-tetramethyl-cyclohexadec-13-en-2,6-dion

In Analogie zu Beispiel 1 setzt man 10 mg (13 µmol) der nach Beispiel 12p dargestellten Verbindung um und isoliert nach Aufarbeitung und Reinigung 6.3 mg (11 µmol, 89%) der Titelverbindung als farbloses Öl.

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 0.47 (3H), 0.84 (1H), 0.97 (3H), 1.04 (3H), 1.22-1.70 (4H), 1.76 (3H), 1.94 (1H), 1.93 (3H), 2.22-2.49 (4H), 2.61-2.77 (1H), 2.71 (3H), 2.83 (1H), 2.90 (1H), 3.02 (1H), 3.08 (1H), 3.59 (1H), 3.62 (1H), 4.18 (1H), 5.19 (1H), 5.53 (1H), 6.50 (1H), 6.96 (1H), 7.08-7.31 (5H) ppm.

Beispiel 17

(4S,7S,8R,9S,13E,16S(E))-4,8-Dihydroxy-7-benzyl-16-(1-methyl-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-1-oxa-5,5,9,13-tetramethyl-cyclohexadec-13-en-2,6-dion

Beispiel 17a

(3S,6S,7R,8S,12E,15S,16E)-6-Benzyl-15-hydroxy-17-(2-methyl-4-thiazolyl)-5-oxo-4,4,8,12,16-pentamethyl-3,7-bis-[[dimethyl(1,1-dimethylethyl)silyl]oxy]-heptadeca-12,16-diensäure

In Analogie zu Beispiel 1i setzt man 67 mg (72 µmol) der nach Beispiel 16k dargestellten Verbindung B bei 23°C um und isoliert nach Aufarbeitung und Reinigung 57 mg (70 µmol, 97%) der Titelverbindung als farbloses Öl.

¹H-NMR (CDCl₃): δ = -0,06-0,13 (12H), 0,47 (3H), 0,77-1,76 (28H), 1,64 (3H), 1,90-2,07 (2H), 2,00 (3H), 2,28 (2H), 2,39 (2H), 2,66-2,89 (2H), 2,73 (2H), 2,91-3,05 (3H), 3,19 (1H), 3,29 (1H), 3,76 (1H), 4,20 (1H), 4,36 (1H), 5,16 (1H), 6,58 (1H), 6,94 (1H), 7,07-7,31 (5H) ppm.

Beispiel 17b

(4S,7S,8R,9S,13E,16S(E))-4,8-Bis-[[dimethyl(1,1-dimethylethyl)silyl]oxy]-7-benzyl-16-(1-methyl-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-1-oxa-5,5,9,13-tetramethyl-cyclohexadec-13-en-2,6-dion

In Analogie zu Beispiel 1aw setzt man 57 mg (70 µmol) der nach Beispiel 17a dargestellten Verbindung um und isoliert nach Aufarbeitung und Reinigung 32 mg (40 µmol, 57%) der Titelverbindung als farblosen Feststoff.

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 0,07 (9H), 0,23 (3H), 0,53 (3H), 0,72 (3H), 0,88 (9H), 0,93 (9H), 0,98 (3H), 1,08-1,30 (2H), 1,39 (1H), 1,48-1,86 (3H), 1,61 (3H), 2,10 (3H), 2,07-2,27 (2H), 2,31-2,58 (3H), 2,63-2,78 (1H), 2,71 (3H), 3,08 (1H), 3,41 (1H), 3,82 (1H), 4,19 (1H), 5,08 (1H), 5,15 (1H), 6,51 (1H), 7,02 (1H), 7,08-7,30 (5H) ppm.

Beispiel 17

(4S,7S,8R,9S,13E,16S(E))-4,8-Dihydroxy-7-benzyl-16-(1-methyl-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-1-oxa-5,5,9,13-tetramethyl-cyclohexadec-13-en-2,6-dion

In Analogie zu Beispiel 1 setzt man 32 mg (40 µmol) der nach Beispiel 17b dargestellten Verbindung um und isoliert nach Aufarbeitung und Reinigung 16,6 mg (29 µmol, 73%) der Titelverbindung als farbloses Öl.

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 0,35 (3H), 0,91 (3H), 0,93 (3H), 1,61 (3H), 0,83-1,72 (5H), 1,94-2,20 (2H), 2,09 (3H), 2,32 (1H), 2,46 (1H), 2,51 (2H), 2,69 (3H), 2,90-3,02 (3H), 3,13 (1H), 3,55-3,68 (2H), 4,23 (1H), 5,11 (1H), 5,43 (1H), 6,47 (1H), 6,92 (1H), 7,07-7,31 (5H) ppm.

Beispiel 18

(1S,3S(E),7S,10S,11R,12S,16R)-10-Benzyl-7,11-dihydroxy-3-(1-methyl-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-8,8,12,16-tetramethyl-4,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion (A)
und (1R,3S(E),7S,10S,11R,12S,16S)-10-Benzyl-7,11-dihydroxy-3-(1-methyl-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-8,8,12,16-tetramethyl-4,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion (B)

5 In Analogie zu Beispiel 14 setzt man 1,4 mg (2,5 µmol) der nach Beispiel 16 dargestellten Verbindung um und isoliert nach Aufarbeitung und Reinigung 0,3 mg (0,5 µmol, 21%) der Titelverbindungen A und B als farbloses Öl.

¹H-NMR (CDCl₃): δ= 0,27 (3H), 0,98 (3H), 1,08 (3H), 1,23 (3H), 1,15-2,46 (10H), 2,19 (3H), 2,71 (3H), 2,82 (1H), 2,91 (1H), 2,95 (1H), 3,10 (1H), 3,47 (1H), 3,95 (1H), 4,12 (1H), 4,42 (1H), 4,70-
 10 5,30 (1H), 5,60 (1H), 6,65 (1H), 7,00 (1H), 7,12-7,32 (5H) ppm.

Beispiel 19

(1S,3S(E),7S,10S,11R,12S,16S)-10-Benzyl-7,11-dihydroxy-3-(1-methyl-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-8,8,12,16-tetramethyl-4,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion (A)
 15 und (1R,3S(E),7S,10S,11R,12S,16R)-10-Benzyl-7,11-dihydroxy-3-(1-methyl-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-8,8,12,16-tetramethyl-4,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion (B)

In Analogie zu Beispiel 14 setzt man 7,4 mg (13 µmol) der nach Beispiel 17 dargestellten Verbindung um und isoliert nach Aufarbeitung und Reinigung 1,9 mg (3,3 µmol, 25%) der Titelverbindung A sowie 1,7 mg (2,9 µmol, 22%) der Titelverbindung B jeweils als farbloses Öl.

20 ¹H-NMR (CDCl₃) von A: δ= 0,40 (3H), 0,89 (3H), 0,97 (3H), 1,08-1,77 (6H), 1,22 (3H), 1,90-2,07 (3H), 2,08 (3H), 2,38 (1H), 2,57 (1H), 2,70 (3H), 2,83 (1H), 2,92-3,06 (3H), 3,19 (1H), 3,54 (1H), 3,77 (1H), 4,19 (1H), 5,53 (1H), 6,52 (1H), 6,97 (1H), 7,08-7,31 (5H) ppm.

¹H-NMR (CDCl₃) von B: δ= 0,17 (3H), 0,89 (3H), 1,00 (3H), 1,21-1,97 (8H), 1,28 (3H), 2,06 (1H), 2,10 (3H), 2,27-2,44 (3H), 2,71 (3H), 2,90 (1H), 2,99-3,11 (2H), 3,36 (1H), 3,96 (1H), 4,20 (1H),
 25 4,29 (1H), 5,77 (1H), 6,57 (1H), 6,98 (1H), 7,08-7,31 (5H) ppm.

Beispiel 20

(4S,7R,8S,9S,13(Z),16S(E))-4,8-Dihydroxy-16-(1-methyl-2-(2-pyridyl)ethenyl)-1-oxa-
 30 5,5,7,9,13-pentamethyl-cyclohexadec-13-en-2,6-dion

Beispiel 20a

 (5E,3S)-[3-[[[(1,1-dimethylethyl)diphenylsilyl]oxy]-4-methyl-5-(2-pyridyl)-pent-4-en-1-yl]-triphenylphosphoniumiodid

In Analogie zu den Beispielen 7a bis 7d erhält man unter Verwendung von Diethyl(2-pyridyl)methanphosphonat die Titelverbindung als kristallinen Feststoff.

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 1,08 (9H), 1,70-1,95 (2H), 1,99 (1H), 3,00 (1H), 3,31 (1H), 4,59 (1H), 6,68 (1H), 7,10 (1H), 7,18-7,46 (8H), 7,50-7,74 (18H), 7,74-7,87 (3H), 8,57 (1H) ppm.

5

Beispiel 20b

(4S(4R,5S,6S,10E/Z,13S,14E))-4-(13-[[1,1-Dimethylethyl]diphenylsilyl]oxy)-15-(2-pyridyl)-3-oxo-5-(tetrahydropyran-2-yloxy)-2,4,6,10,14-pentamethyl-pentadeca-10,14-dien-2-yl)-2,2-dimethyl-[1,3]dioxan

10 Analog zu Beispiel 1a0 werden 2,9 g (6,58 mmol) der in Analogie zu den Beispielen 11 (Umsetzung mit Ethylmagnesiumbromid) bis 1an hergestellten Verbindung (4S(4R,5S,6S))-4-(3,10-Dioxo-2,4,6-trimethyl-5-(tetrahydropyran-2-yloxy)-undec-2-yl)-2,2-dimethyl-[1,3]dioxan mit 8,0 g (9,95 mmol) der unter Beispiel 20a beschriebenen Verbindung und 7,54 ml einer 1,6 M Lösung von n-Butyllithium in n-Hexan umgesetzt. Man erhält neben Ausgangsmaterial 1,71 g
15 (2,0 mmol, 31%) der Titelverbindung.

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 0,84-0,98 (3H), 0,99-1,97 (42H), 2,01 (3H), 2,29 (2H), 3,22 (1H), 3,41 (1H), 3,58-4,01 (4H), 4,07-4,22 (2H), 4,47+4,51 (1H), 5,01 (1H), 6,24 (1H), 7,07 (1H), 7,22-7,46 (7H), 7,52-7,75 (5H), 8,57(1H) ppm.

20 Beispiel 20c

(4S(4R,5S,6S,10E/Z,13S,14E))-4-(13-Hydroxy-15-(2-pyridyl)-3-oxo-5-(tetrahydropyran-2-yloxy)-2,4,6,10,14-pentamethyl-pentadeca-10,14-dien-2-yl)-2,2-dimethyl-[1,3]dioxan

In Analogie zu Beispiel 1i setzt man 1,76 g (2,11 mmol) der nach Beispiel 20b dargestellten Verbindung um und isoliert nach Aufarbeitung und Reinigung 1,17 g (1,95 mmol, 93%) der
25 Titelverbindung als farbloses Öl.

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 0,88-2,13 (37H), 2,09 (3H), 2,39 (2H), 3,26 (1H), 3,44 (1H), 3,75-4,02 (3H), 4,08-4,22 (2H), 4,48+4,55 (1H), 5,21 (1H), 6,60 (1H), 7,10 (1H), 7,25 (1H), 7,64 (1H), 8,60 (1H) ppm.

30 Beispiel 20d

(3S,6R,7S,8S,12E/Z,15S,16E)-1,3,7,15-Tetrahydroxy-4,4,6,8,12,16-hexamethyl-17-(2-pyridyl)-heptadeca-12,16-dien-5-on

In Analogie zu Beispiel 1f setzt man 1,17 g (1,95 mmol) der nach Beispiel 20c dargestellten Verbindung unter Verwendung von p-Toluolsulfonsäure-Monohydrat um und isoliert nach
35 Aufarbeitung und Reinigung 852 mg (1,79 mmol, 92%) der Titelverbindung als farbloses Öl.

¹H-NMR (CDCl₃): δ= 0,83+0,88 (3H), 1,06 (3H), 1,12 (3H), 1,22 (3H), 1,63+1,72 (3H), 0,98-1,82 (7H), 1,96-2,21 (3H), 2,07 (3H), 2,39 (2H), 2,90-3,80 (2H), 3,28 (1H), 3,32-3,48 (2H), 3,89 (2H), 4,06 (1H), 4,18 (1H), 5,20 (1H), 6,59 (1H), 7,11 (1H), 7,28 (1H), 7,64 (1H), 8,59 (1H) ppm.

5 Beispiel 20e

(3S,6R,7S,8S,12E/Z,15S,16E)-1,3,7,15-Tetrakis-[[dimethyl(1,1-dimethylethyl)silyl]oxy]-4,4,6,8,12,16-hexamethyl-17-(2-pyridyl)-heptadeca-12,16-dien-5-on

In Analogie zu Beispiel 1a_q setzt man 847 mg (1,78 mmol) der nach Beispiel 20d dargestellten Verbindung um und isoliert nach Aufarbeitung und Reinigung 1,32 g (1,42 mmol, 80%) der
10 Titelverbindung als farbloses Öl.

¹H-NMR (CDCl₃): δ= -0,02-0,13 (24H), 0,80-0,97 (39H), 1,02 (3H), 1,04 (3H), 1,21 (3H), 1,59+1,68 (3H), 1,08-1,70 (7H), 1,89-2,08 (2H), 2,06 (3H), 2,28 (2H), 3,13 (1H), 3,52-3,74 (2H), 3,77 (1H), 3,89 (1H), 4,11 (1H), 5,18 (1H), 6,48 (1H), 7,08 (1H), 7,21 (1H), 7,62 (1H), 8,60 (1H) ppm.

15

Beispiel 20f

(3S,6R,7S,8S,12E/Z,15S,16E)-3,7,15-Tris-[[dimethyl(1,1-dimethylethyl)silyl]oxy]-4,4,6,8,12,16-hexamethyl-1-hydroxy-17-(2-pyridyl)-heptadeca-12,16-dien-5-on

In Analogie zu Beispiel 1a_r setzt man 1,32 g (1,42 mmol) der nach Beispiel 20e dargestellten
20 Verbindung um und isoliert nach Aufarbeitung und Reinigung 1,06 g (1,29 mmol, 91%) der Titelverbindung als farbloses Öl.

¹H-NMR (CDCl₃): δ= 0,00-0,13 (18H), 0,80-0,97 (30H), 1,06 (6H), 1,00-1,63 (7H), 1,21 (3H), 1,58+1,68 (3H), 1,89-2,08 (3H), 2,04 (3H), 2,28 (2H), 3,12 (1H), 3,63 (2H), 3,79 (1H), 4,02-4,16 (2H), 5,18 (1H), 6,48 (1H), 7,08 (1H), 7,21 (1H), 7,61 (1H), 8,60 (1H) ppm.

25

Beispiel 20g

(3S,6R,7S,8S,12E/Z,15S,16E)-3,7,15-Tris-[[dimethyl(1,1-dimethylethyl)silyl]oxy]-4,4,6,8,12,16-hexamethyl-17-(2-pyridyl)-5-oxo-heptadeca-12,16-dienal

In Analogie zu Beispiel 1k setzt man 1,14 g (1,39 mmol) der nach Beispiel 20f dargestellten
30 Verbindung um und isoliert nach Aufarbeitung 1,10 g (1,35 mmol, 97%) der Titelverbindung als farbloses Öl, das man ohne Reinigung weiter umsetzt.

Beispiel 20h

(3S,6R,7S,8S,12E,15S,16E)-3,7,15-Tris-[[dimethyl(1,1-dimethylethyl)silyl]oxy]-4,4,6,8,12,16-

35 hexamethyl-17-(2-pyridyl)-5-oxo-heptadeca-12,16-diensäure

(A)

und

(3S,6R,7S,8S,12Z,15S,16E)-3,7,15-Tris-[[dimethyl(1,1-dimethylethyl)silyl]oxy]-4,4,6,8,12,16-hexamethyl-17-(2-pyridyl)-5-oxo-heptadeca-12,16-diensäure (B)

In Analogie zu Beispiel 1a setzt man 1,10 g (1,35 mmol) der nach Beispiel 20g dargestellten Verbindung um und isoliert nach Aufarbeitung und Reinigung 467 mg (0,56 mmol, 42%) der Titelverbindung B sowie 374 mg (0,45 mmol, 33%) der Titelverbindung A jeweils als farbloses Öl.

¹H-NMR (CDCl₃) von A: δ = 0,00-0,19 (18H), 0,85 (3H), 0,90 (27H), 1,01-1,50 (6H), 1,07 (3H), 1,15 (3H), 1,21 (3H), 1,57 (3H), 1,81-2,08 (1H), 1,96 (3H), 2,24-2,41 (4H), 2,60 (1H), 3,18 (1H), 3,83 (1H), 4,13 (1H), 4,38 (1H), 5,13 (1H), 6,50 (1H), 7,16 (1H), 7,36 (1H), 7,71 (1H), 8,61 (1H) ppm.

¹H-NMR (CDCl₃) von B: δ = -0,02-0,17 (18H), 0,80-0,98 (30H), 1,00-1,59 (6H), 1,05 (3H), 1,13 (3H), 1,18 (3H), 1,69 (3H), 1,81-1,98 (1H), 1,91 (3H), 2,10-2,40 (4H), 2,49 (1H), 3,10 (1H), 3,79 (1H), 4,15 (1H), 4,42 (1H), 5,21 (1H), 6,63 (1H), 7,17 (1H), 7,31 (1H), 7,70 (1H), 8,58 (1H) ppm.

Beispiel 20i

(3S,6R,7S,8S,12Z,15S,16E)-3,7-Bis-[[dimethyl(1,1-dimethylethyl)silyl]oxy]-4,4,6,8,12,16-hexamethyl-15-hydroxy-17-(2-pyridyl)-5-oxo-heptadeca-12,16-diensäure

In Analogie zu Beispiel 1i setzt man 405 mg (0,49 mmol) der nach Beispiel 20h dargestellten Verbindung B um und isoliert nach Aufarbeitung und Reinigung 338 mg (0,47 mmol, 96%) der Titelverbindung als farbloses Öl.

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 0,00-0,15 (12H), 0,80-0,99 (21H), 1,02-1,60 (6H), 1,07 (3H), 1,14 (3H), 1,19 (3H), 1,72 (3H), 1,90-2,08 (1H), 1,99 (3H), 2,17 (1H), 2,31 (1H), 2,38 (2H), 2,49 (1H), 3,00-4,00 (1H), 3,12 (1H), 3,81 (1H), 4,19 (1H), 4,43 (1H), 5,24 (1H), 6,73 (1H), 7,18 (1H), 7,32 (1H), 7,71 (1H), 8,60 (1H) ppm.

Beispiel 20j

(4S,7R,8S,9S,13(Z),16S(E))-4,8-Bis-[[dimethyl(1,1-dimethylethyl)silyl]oxy]-16-(1-methyl-2-(2-pyridyl)ethenyl)-1-oxa-5,5,7,9,13-pentamethyl-cyclohexadec-13-en-2,6-dion

In Analogie zu Beispiel 1aw setzt man 287 mg (0,40 mmol) der nach Beispiel 20i dargestellten Verbindung um und isoliert nach Aufarbeitung und Reinigung 144 mg (0,21 mmol, 51%) der Titelverbindung als farbloses Öl.

¹H-NMR (CDCl₃): δ = -0,09 (3H), 0,01-0,18 (9H), 0,79-1,32 (4H), 0,85 (9H), 0,94 (9H), 0,98 (3H), 1,10 (3H), 1,14 (3H), 1,20 (3H), 1,46-1,82 (3H), 1,69 (3H), 2,03-2,21 (1H), 2,15 (3H), 2,49 (1H), 2,62-2,88 (2H), 3,03 (1H), 3,90 (1H), 4,05 (1H), 5,02 (1H), 5,19 (1H), 6,58 (1H), 7,11 (1H), 7,27 (1H), 7,65 (1H), 8,61 (1H) ppm.

Beispiel 20

(4S,7R,8S,9S,13(Z),16S(E))-4,8-Dihydroxy-16-(1-methyl-2-(2-pyridyl)ethenyl)-1-oxa-5,5,7,9,13-pentamethyl-cyclohexadec-13-en-2,6-diol

In Analogie zu Beispiel 1 setzt man 144 mg (206 µmol) der nach Beispiel 20j dargestellten Verbindung um und isoliert nach Aufarbeitung und Reinigung 90 mg (191 µmol, 93%) der Titelverbindung als farbloses Öl.

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 1,02 (3H), 1,08 (3H), 1,20 (3H), 1,24-1,43 (4H), 1,38 (3H), 1,67 (3H), 1,60-1,98 (2H), 2,06 (3H), 2,23 (1H), 2,31 (2H), 2,45 (1H), 2,64 (1H), 3,11-3,27 (2H), 3,73 (1H), 4,41 (1H), 4,50-4,77 (1H), 5,09-5,23 (2H), 6,62 (1H), 7,14 (1H), 7,31 (1H), 7,69 (1H), 8,52 (1H) ppm.

Beispiel 21

(1S,3S(E),7S,10R,11S,12S,16R)-7,11-Dihydroxy-3-(1-methyl-2-(2-pyridyl)ethenyl)-8,8,10,12,16-pentamethyl-4,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-diol (A) und

(1R,3S(E),7S,10R,11S,12S,16S)-7,11-Dihydroxy-3-(1-methyl-2-(2-pyridyl)ethenyl)-8,8,10,12,16-pentamethyl-4,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-diol (B) und

(4S,7R,8S,9S,13(Z),16S(E))-4,8-Dihydroxy-16-(1-methyl-2-(2-N-oxypyridyl)ethenyl)-1-oxa-5,5,7,9,13-pentamethyl-cyclohexadec-13-en-2,6-diol (C) und

(1S,3S(E),7S,10R,11S,12S,16R)-7,11-Dihydroxy-3-(1-methyl-2-(2-N-oxypyridyl)ethenyl)-8,8,10,12,16-pentamethyl-4,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-diol (D) und

(1R,3S(E),7S,10R,11S,12S,16S)-7,11-Dihydroxy-3-(1-methyl-2-(2-N-oxypyridyl)ethenyl)-8,8,10,12,16-pentamethyl-4,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-diol (E)

In Analogie zu Beispiel 14 setzt man 40 mg (84 µmol) der nach Beispiel 20 dargestellten Verbindung um und isoliert nach Aufarbeitung und Reinigung 8,5 mg (17 µmol, 21%) der Titelverbindung A, 2,0 mg (4 µmol, 5%) der Titelverbindung B, 2,9 mg (6 µmol, 7%) der Titelverbindung C, 12,6 mg (25 µmol, 30%) der Titelverbindung D, sowie 2,5 mg (5 µmol, 6%) der Titelverbindung E.

¹H-NMR (CDCl₃) von A: δ = 1,00 (3H), 1,08 (3H), 1,16 (3H), 1,21-1,98 (9H), 1,29 (3H), 1,38 (3H), 2,07 (3H), 2,19 (1H), 2,30 (1H), 2,53 (1H), 2,81 (1H), 2,89 (1H), 3,29 (1H), 3,76 (1H), 4,37 (1H), 5,40 (1H), 6,53 (1H), 7,16 (1H), 7,29 (1H), 7,70 (1H), 8,53 (1H) ppm.

¹H-NMR (CDCl₃) von B: δ = 0,94 (3H), 1,03 (3H), 1,11 (3H), 1,28 (3H), 1,38 (3H), 1,00-1,95 (8H), 2,14 (3H), 2,08-2,20 (1H), 2,41 (1H), 2,49 (1H), 2,83 (1H), 3,09 (1H), 3,33 (1H), 3,95 (1H), 4,06 (1H), 4,17 (1H), 5,70 (1H), 6,64 (1H), 7,12 (1H), 7,25 (1H), 7,67 (1H), 8,59 (1H) ppm.

¹H-NMR (CDCl₃) von C: δ = 1,01 (3H), 1,04 (3H), 1,20 (3H), 1,43 (3H), 1,68 (3H), 1,12-1,93 (6H), 2,02-2,64 (5H), 2,13 (3H), 3,22 (1H), 3,38 (1H), 3,69 (1H), 4,56 (1H), 5,11 (1H), 5,18 (1H), 6,28 (1H), 7,03 (1H), 7,21 (1H), 7,37 (1H), 7,48 (1H), 8,29 (1H) ppm.

¹H-NMR (CDCl₃) von D: δ= 1,01 (3H), 1,06 (3H), 1,18 (3H), 1,30 (3H), 1,46 (3H), 1,13-1,89 (8H), 2,14 (3H), 2,09-2,30 (2H), 2,52 (1H), 2,78 (1H), 3,17 (1H), 3,29 (1H), 3,71 (1H), 4,54 (1H), 5,37 (1H), 6,24 (1H), 6,96 (1H), 7,22 (1H), 7,37 (1H), 7,42 (1H), 8,28 (1H) ppm.

¹H-NMR (CDCl₃) von E: δ= 0,96 (3H), 1,06 (3H), 1,10 (3H), 1,29 (3H), 1,43 (3H), 1,22-1,77 (6H), 1,78-2,18 (3H), 2,11 (3H), 2,35-2,52 (2H), 2,96 (1H), 3,31 (1H), 3,43 (1H), 3,91 (1H), 4,49 (1H), 5,42 (1H), 5,49 (1H), 7,02 (1H), 7,19 (1H), 7,33 (1H), 7,45 (1H), 8,28 (1H) ppm.

Beispiel 22

(4S,7R,8S,9S,13(E),16S(E))-4,8-Dihydroxy-16-(1-methyl-2-(2-pyridyl)ethenyl)-1-oxa-5,5,7,9,13-pentamethyl-cyclohexadec-13-en-2,6-dion

Beispiel 22a

(3S,6R,7S,8S,12E,15S,16E)-3,7-Bis-[[dimethyl(1,1-dimethylethyl)silyl]oxy]-4,4,6,8,12,16-hexamethyl-15-hydroxy-17-(2-pyridyl)-5-oxo-heptadeca-12,16-diensäure

In Analogie zu Beispiel 1i setzt man 370 mg (444 µmol) der nach Beispiel 20h dargestellten Verbindung A um und isoliert nach Aufarbeitung und Reinigung 309 mg (430 µmol, 97%) der Titelverbindung als farbloses Öl.

Beispiel 22b

(4S,7R,8S,9S,13(E),16S(E))-4,8-Bis-[[dimethyl(1,1-dimethylethyl)silyl]oxy]-16-(1-methyl-2-(2-pyridyl)ethenyl)-1-oxa-5,5,7,9,13-pentamethyl-cyclohexadec-13-en-2,6-dion

In Analogie zu Beispiel 1aw setzt man 309 g (430 µmol) der nach Beispiel 22a dargestellten Verbindung um und isoliert nach Aufarbeitung und Reinigung 233 mg (333 µmol, 77%) der Titelverbindung als farbloses Öl.

¹H-NMR (CDCl₃): δ= 0,02-0,17 (12H), 0,88 (18H), 0,93 (3H), 1,09 (3H), 1,12 (3H), 1,16-1,37 (2H), 1,19 (3H), 1,45-1,64 (3H), 1,59 (3H), 1,93 (1H), 2,08-2,21 (1H), 2,18 (3H), 2,50 (1H), 2,54-2,70 (3H), 3,07 (1H), 3,90 (1H), 4,51 (1H), 5,20 (1H), 5,30 (1H), 6,58 (1H), 7,10 (1H), 7,19 (1H), 7,63 (1H), 8,60 (1H) ppm.

Beispiel 22

(4S,7R,8S,9S,13(E),16S(E))-4,8-Dihydroxy-16-(1-methyl-2-(2-pyridyl)ethenyl)-1-oxa-5,5,7,9,13-pentamethyl-cyclohexadec-13-en-2,6-dion

In Analogie zu Beispiel 1 setzt man 228 mg (326 µmol) der nach Beispiel 22b dargestellten Verbindung um und isoliert nach Aufarbeitung und Reinigung 131 mg (278 µmol, 85%) der Titelverbindung als farbloses Öl.

¹H-NMR (CDCl₃): δ= 0,98 (3H), 1,07 (3H), 1,17 (3H), 1,31 (3H), 1,20-1,46 (3H), 1,52-1,83 (2H), 1,61 (3H), 1,98 (1H), 2,08 (3H), 2,17 (1H), 2,39 (1H), 2,41-2,66 (3H), 3,18-3,39 (2H), 3,66 (1H), 3,87 (1H), 4,38 (1H), 5,14 (1H), 5,42 (1H), 6,60 (1H), 7,13 (1H), 7,32 (1H), 7,69 (1H), 8,56 (1H) ppm.

5

Beispiel 23

(1R,3S(E),7S,10R,11S,12S,16R)-7,11-Dihydroxy-3-(1-methyl-2-(2-pyridyl)ethenyl)-8,8,10,12,16-pentamethyl-4,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion (A) und

(1S,3S(E),7S,10R,11S,12S,16S)-7,11-Dihydroxy-3-(1-methyl-2-(2-pyridyl)ethenyl)-

10 8,8,10,12,16-pentamethyl-4,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion (B)

(1R,3S(E),7S,10R,11S,12S,16R)-7,11-Dihydroxy-3-(1-methyl-2-(2-N-oxidopyridyl)ethenyl)-

8,8,10,12,16-pentamethyl-4,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion (C) und

(1S,3S(E),7S,10R,11S,12S,16S)-7,11-Dihydroxy-3-(1-methyl-2-(2-N-oxidopyridyl)ethenyl)-

8,8,10,12,16-pentamethyl-4,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion (D)

15 In Analogie zu Beispiel 14 setzt man 50 mg (106 µmol) der nach Beispiel 20 dargestellten Verbindung um und isoliert nach Aufarbeitung und Reinigung 5,3 mg (11 µmol, 10%) der Titelverbindung A (oder B), 4,4 mg (9 µmol, 9%) der Titelverbindung B (oder A), 9,6 mg (10 µmol, 9%) der Titelverbindung C (oder D) und 11,1 mg (11 µmol, 11%) der Titelverbindung D (oder C).

¹H-NMR (CDCl₃) von A oder B: δ= 0,94 (3H), 1,04 (3H), 1,13 (3H), 1,28 (3H), 1,39 (3H), 2,11 (3H), 1,01-2,15 (9H), 2,44 (1H), 2,58 (1H), 2,74 (1H), 2,91 (1H), 3,31 (1H), 3,73 (1H), 4,21 (1H), 4,30 (1H), 5,53 (1H), 6,53 (1H), 7,13 (1H), 7,30 (1H), 7,67 (1H), 8,57 (1H) ppm.

¹H-NMR (CDCl₃) von B oder A: δ= 0,93 (3H), 1,09 (3H), 1,14 (3H), 1,28 (3H), 1,37 (3H), 1,22-2,16 (9H), 2,09 (3H), 2,46 (1H), 2,57 (1H), 2,96 (1H), 3,08 (1H), 3,26 (1H), 3,72 (1H), 3,89 (1H), 4,37 (1H), 5,47 (1H), 6,62 (1H), 7,13 (1H), 7,28 (1H), 7,68 (1H), 8,57 (1H) ppm.

25 ¹H-NMR (CDCl₃) von C oder D: δ= 0,93 (3H), 1,06 (3H), 1,19 (3H), 1,21 (3H), 1,44 (3H), 1,15-2,01 (8H), 2,10 (3H), 2,12-2,26 (2H), 2,49 (1H), 2,89 (1H), 3,26 (1H), 3,48 (1H), 3,67 (1H), 4,63 (1H), 5,45 (1H), 5,76 (1H), 7,09 (1H), 7,21 (1H), 7,36 (1H), 7,45 (1H), 8,29 (1H) ppm.

¹H-NMR (CDCl₃) von D oder C: δ= 0,96 (3H), 1,06 (3H), 1,15 (3H), 1,24 (3H), 1,43 (3H), 1,02-2,19 (9H), 2,08 (3H), 2,23 (1H), 2,56 (1H), 2,96 (1H), 3,29 (1H), 3,68 (2H), 4,53 (1H), 5,60-5,72 (2H), 7,10 (1H), 7,21 (1H), 7,37 (1H), 7,52 (1H), 8,29 (1H) ppm.

30

Beispiel 24

(4S,7R,8S,9S,13(Z),16S(E))-4,8-Dihydroxy-7-ethyl-16-(1-methyl-2-(2-pyridyl)ethenyl)-1-oxa-5,5,9,13-tetramethyl-cyclohexadec-13-en-2,6-di n

35 Beispiel 24h, Variante I

(3S,6R,7S,8S,12E/Z,15S,16E)-6-Ethyl-1,3,7,15-tetrakis-[[dimethyl(1,1-dimethylthyl)silyl]oxy]-4,4,8,12,16-pentamethyl-17-(2-pyridyl)-heptadeca-12,16-dien-5-on

Beispiel 24a/I

(2S)-2-Methyl-1-(tetrahydropyran-2-yloxy)-heptan-6-on

In Analogie zu Beispiel 1m setzt man 9,0 g (39,1 mmol) der nach Beispiel 1v dargestellten Verbindung um und isoliert nach Aufarbeitung und Reinigung 8,05 g (35,3 mmol, 90%) der Titelverbindung als farbloses Öl.

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 0,93 (3H), 1,12 (1H), 1,32-1,89 (10H), 2,14 (3H), 2,42 (2H), 3,19 (1H), 3,45-3,63 (2H), 3,84 (1H), 4,56 (1H) ppm.

Beispiel 24b/I

(2S,6E/Z,9S,10E)-9-[[1,1-Dimethylethyl]diphenylsilyloxy]-11-(2-pyridyl)-1-(tetrahydropyran-2-yloxy)-2,6,10-trimethyl-undeca-6,10-dien

In Analogie zu Beispiel 7a oder 20b setzt man 1,89 g (8,28 mmol) der nach Beispiel 24a/I dargestellten Verbindung mit 10,0 g (12,4 mmol) der nach Beispiel 20a dargestellten Verbindung unter Verwendung von n-Buthyllithium als Base um und isoliert nach Aufarbeitung und Reinigung 1,98 g (3,2 mmol, 38%) der Titelverbindung als farbloses Öl.

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 0,81-0,92 (3H), 1,08 (9H), 1,18-1,92 (16H), 2,02 (3H), 2,19-2,42 (2H), 3,02-3,62 (3H), 3,83 (1H), 4,20 (1H), 4,55 (1H), 5,00 (1H), 6,24 (1H), 6,98-7,10 (2H), 7,22-7,48 (6H), 7,57 (1H), 7,62-7,75 (4H), 8,58 (1H) ppm.

Beispiel 24c/I

(2S,6E/Z,9S,10E)-11-(2-Pyridyl)-1-(tetrahydropyran-2-yloxy)-2,6,10-trimethyl-undeca-6,10-dien-9-ol

In Analogie zu Beispiel 1i setzt man 1,98 g (3,2 mmol) der nach Beispiel 24b/I dargestellten Verbindung um und isoliert nach Aufarbeitung und Reinigung 1,16 g (3,0 mmol, 94%) der Titelverbindung als farbloses Öl.

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 0,87-1,00 (3H), 1,12 (1H), 1,32-1,95 (11H), 1,67+1,73 (3H), 1,98-2,18 (2H), 2,10 (3H), 2,40 (2H), 3,08-3,28 (1H), 3,42-3,65 (2H), 3,84 (1H), 4,19 (1H), 4,55 (1H), 5,19 (1H), 6,59 (1H), 7,10 (1H), 7,24 (1H), 7,63 (1H), 8,60 (1H) ppm.

Beispiel 24d/I

(2S,6E/Z,9S,10E)-9-[[Dimethyl(1,1-dimethylethyl)silyl]oxy]-11-(2-pyridyl)-1-(tetrahydropyran-2-yloxy)-2,6,10-trimethyl-undeca-6,10-dien

In Analogie zu Beispiel 1n setzt man 1,15 g (2,97 mmol) der nach Beispiel 1 24c/I dargestellten Verbindung um und isoliert nach Aufarbeitung und Reinigung 1,43 g (2,85 mmol, 96%) der Titelverbindung als farbloses Öl.

¹H-NMR (CDCl₃): δ= 0,03 (3H), 0,08 (3H), 0,81-0,98 (12H), 1,11 (1H), 1,28-2,10 (12H), 1,60+1,69 (3H), 2,06 (3H), 2,28 (2H), 3,07-3,27 (1H), 3,42-3,63 (2H), 3,85 (1H), 4,12 (1H), 4,56 (1H), 5,18 (1H), 6,48 (1H), 7,08 (1H), 7,22 (1H), 7,62 (1H), 8,60 (1H) ppm.

Beispiel 24e/I

(2S,6E/Z,9S,10E)-9-[[Dimethyl(1,1-dimethylethyl)silyl]oxy]-11-(2-pyridyl)-2,6,10-trimethyl-undeca-6,10-dien-1-ol

In Analogie zu Beispiel 1f setzt man 1,43 g (2,85 mmol) der nach Beispiel 24d/I dargestellten Verbindung unter Verwendung von p-Toluolsulfonsäure-Monohydrat bei 23°C um und isoliert nach Aufarbeitung und Reinigung 1,11 g (2,66 mmol, 93%) der Titelverbindung als farbloses Öl.

¹H-NMR (CDCl₃): δ= 0,03 (3H), 0,08 (3H), 0,82-0,98 (12H), 0,97-1,71 (6H), 1,59+1,69 (3H), 1,90-2,14 (2H), 2,04 (3H), 2,30 (2H), 3,35-3,56 (2H), 4,13 (1H), 5,13+5,21 (1H), 6,48 (1H), 7,10 (1H), 7,25 (1H), 7,63 (1H), 8,58 (1H) ppm.

Beispiel 24f/I

(2S,6E/Z,9S,10E)-9-[[Dimethyl(1,1-dimethylethyl)silyl]oxy]-11-(2-pyridyl)-2,6,10-trimethyl-undeca-6,10-dienal

In Analogie zu Beispiel 1k setzt man 1,01 g (2,42 mmol) der nach Beispiel 24e/I dargestellten Verbindung um und isoliert nach Aufarbeitung und Reinigung 921 mg (2,22 mmol, 92%) der Titelverbindung als farbloses Öl.

¹H-NMR (CDCl₃): δ= 0,03 (3H), 0,08 (3H), 0,92 (9H), 1,05+1,09 (3H), 1,22-1,75 (4H), 1,60+1,68 (3H), 1,95-2,11 (2H), 2,07 (3H), 2,23-2,38 (3H), 4,12 (1H), 5,19 (1H), 6,48 (1H), 7,08 (1H), 7,22 (1H), 7,63 (1H), 8,60 (1H), 9,57+9,61 (1H) ppm.

Beispiel 24g/I

(3S,6R,7S,8S,12E/Z,15S,16E)-6-Ethyl-7-hydroxy-1,3,15-tris-[[dimethyl(1,1-dimethylethyl)silyl]oxy]-4,4,8,12,16-pentamethyl-17-(2-pyridyl)-heptadeca-12,16-dien-5-on (A) und (3S,6S,7R,8S,12E/Z,15S,16E)-6-Ethyl-7-hydroxy-1,3,15-tris-[[dimethyl(1,1-dimethylethyl)silyl]oxy]-4,4,8,12,16-pentamethyl-17-(2-pyridyl)-heptadeca-12,16-dien-5-on (B)

In Analogie zu Beispiel 1ak setzt man 1,0 g (2,41 mmol) der nach Beispiel 24f/I dargestellten Verbindung mit 1,16 g (2,78 mmol) der nach Beispiel 1m dargestellten Verbindung um und isoliert

nach Aufarbeitung und Reinigung 972 mg (1,17 mmol, 48%) der Titelverbindung A sowie 178 mg (0,21 mmol, 9%) der Titelverbindung B jeweils als farbloses Öl.

¹H-NMR (CDCl₃) von A: δ= 0,00-0,14 (18H), 0,80-0,95 (33H), 1,00-1,81 (9H), 1,11 (3H), 1,17 (3H), 1,60+1,68 (3H), 1,90-2,11 (2H), 2,04 (3H), 2,29 (2H), 3,03 (1H), 3,18 (1H), 3,32 (1H), 3,54-3,77 (2H), 3,99 (1H), 4,12 (1H), 5,18 (1H), 6,48 (1H), 7,09 (1H), 7,23 (1H), 7,62 (1H), 8,60 (1H) ppm.

¹H-NMR (CDCl₃) von B: δ= -0,02-0,14 (18H), 0,83-1,01 (33H), 1,02-1,80 (9H), 1,10 (3H), 1,16 (3H), 1,62+1,70 (3H), 1,92-2,10 (2H), 2,06 (3H), 2,30 (2H), 3,02 (1H), 3,15 (1H), 3,42 (1H), 3,53-3,74 (2H), 4,02 (1H), 4,12 (1H), 5,19 (1H), 6,49 (1H), 7,09 (1H), 7,23 (1H), 7,63 (1H), 8,60 (1H) ppm.

Beispiel 24h/l

(3S,6R,7S,8S,12E/Z,15S,16E)-6-Ethyl-1,3,7,15-tetrakis-[[dimethyl(1,1-dimethylethyl)silyl]oxy]-4,4,8,12,16-pentamethyl-17-(2-pyridyl)-heptadeca-12,16-dien-5-on

In Analogie zu Beispiel 1a q setzt man 972 mg (1,17 mmol) der nach Beispiel 24g/l dargestellten Verbindung A um und isoliert nach Aufarbeitung und Reinigung 1,02 g (1,08 mmol, 92%) der Titelverbindung als farbloses Öl.

¹H-NMR (CDCl₃): δ= 0,00-0,12 (24H), 0,78-0,97 (42H), 1,00-1,80 (9H), 1,03 (3H), 0,21 (3H), 1,60+1,68 (3H), 1,90-2,10 (2H), 2,05 (3H), 2,28 (2H), 3,02 (1H), 3,52-3,73 (2H), 3,82 (1H), 3,91 (1H), 4,11 (1H), 5,19 (1H), 6,49 (1H), 7,08 (1H), 7,22 (1H), 7,61 (1H), 8,60 (1H) ppm.

Beispiel 24h, Variante II

(3S,6R,7S,8S,12E/Z,15S,16E)-6-Ethyl-1,3,7,15-tetrakis-[[dimethyl(1,1-dimethylethyl)silyl]oxy]-4,4,8,12,16-pentamethyl-17-(2-pyridyl)-heptadeca-12,16-dien-5-on

Beispiel 24a/II

(4S(4R,5S,6S,10E/Z,13S,14E))-4-(13-[[1,1-Dimethylethyl)diphenylsilyl]oxy]-4-ethyl-15-(2-pyridyl)-3-oxo-5-(tetrahydropyran-2-yloxy)-2,8,10,14-tetramethyl-pentadeca-10,14-dien-2-yl)-2,2-dimethyl-[1,3]dioxan

In Analogie zu Beispiel 1a o bzw. 20b setzt man 724 mg (1,59 mmol) der nach Beispiel 1a n dargestellten Verbindung mit 1,93 g (2,40 mmol) der nach Beispiel 20a dargestellten Verbindung unter Verwendung von n-Butyllithium als Base um und isoliert nach Aufarbeitung und Reinigung 478 mg (0,56 mmol, 35%) der Titelverbindung als farbloses Öl.

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 0,72-1,96 (48H), 2,01 (3H), 2,16-2,41 (2H), 3,03+3,13 (1H), 3,41 (1H), 3,59-4,04 (3H), 4,12-4,32 (2H), 4,43+4,52 (1H), 5,01 (1H), 6,23 (1H), 6,97-7,10 (2H), 7,21-7,46 (6H), 7,58 (1H), 7,62-7,74 (4H), 8,57 (1H) ppm.

5 Beispiel 24b/II

(4S,4R,5S,6S,10E/Z,13S,14E)-4-(4-Ethyl-13-hydroxy-15-(2-pyridyl)-3-oxo-5-(tetrahydropyran-2-yloxy)-2,6,10,14-tetramethyl-pentadeca-10,14-dien-2-yl)-2,2-dimethyl-[1,3]dioxan

In Analogie zu Beispiel 1i setzt man 660 mg (0,77 mmol) der nach Beispiel 24a/II dargestellten
10 Verbindung um und isoliert nach Aufarbeitung und Reinigung 475 mg (0,77 mmol, 100%) der Titelverbindung als farbloses Öl.

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 0,72-2,12 (39H), 2,09 (3H), 2,39 (2H), 3,07+3,17 (1H), 3,42 (1H), 3,62-4,32 (6H), 4,43+4,54 (1H), 5,20 (1H), 6,61 (1H), 7,10 (1H), 7,25 (1H), 7,63 (1H), 8,60 (1H) ppm.

15 Beispiel 24c/II

(3S,6R,7S,8S,12E/Z,15S,16E)-6-Ethyl-1,3,7,15-tetrahydroxy-4,4,8,12,16-pentamethyl-17-(2-pyridyl)-heptadeca-12,16-dien-5-on

In Analogie zu Beispiel 1f setzt man 472 mg (0,77 mmol) der nach Beispiel 24b/II dargestellten
20 Verbindung unter Verwendung von p-Toluolsulfonsäure-Monohydrat bei 23°C um und isoliert nach Aufarbeitung und Reinigung 348 mg (0,71 mmol, 92%) der Titelverbindung als farbloses Öl.

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 0,75-0,92 (6H), 1,07 (3H), 1,11-2,47 (13H), 1,26 (3H), 1,63 (3H), 1,72 (3H), 2,04+2,05 (3H), 2,96 (1H), 3,18 (1H), 3,41+3,48 (1H), 3,86 (2H), 4,04-4,23 (2H), 5,18+5,23 (1H), 6,57 (1H), 7,12 (1H), 7,29 (1H), 7,67 (1H), 8,59 (1H) ppm.

25 Beispiel 24h/II

(3S,6R,7S,8S,12E/Z,15S,16E)-6-Ethyl-1,3,7,15-tetrakis-[[dimethyl(1,1-dimethylethyl)silyl]oxy]-4,4,8,12,16-pentamethyl-17-(2-pyridyl)-heptadeca-12,16-dien-5-on

In Analogie zu Beispiel 1aq setzt man 343 mg (0,70 mmol) der nach Beispiel 24c/II dargestellten
30 Verbindung um und isoliert nach Aufarbeitung und Reinigung 497 mg (0,52 mmol, 75%) d r Titelverbindung als farbloses Öl.

¹H-NMR (CDCl₃): deckungsgleich mit dem unter Beispiel 24h/I beschriebenen.

Beispiel 24i

(3S,6R,7S,8S,12E/Z,15S,16E)-6-Ethyl-3,7,15-tris-[[dimethyl(1,1-dimethylethyl)silyl]oxy]-4,4,8,12,16-pentamethyl-1-hydroxy-17-(2-pyridyl)-heptadeca-12,16-dien-5-on

35

In Analogie zu Beispiel 1ar setzt man 1,71 g (1,81 mmol) der nach Beispiel 24h/I oder Beispiel 24h/II dargestellten Verbindung um und isoliert nach Aufarbeitung und Reinigung 1,38 g (1,66 mmol, 97%) der Titelverbindung als farbloses Öl.

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 0,00-0,15 (18H), 0,80-0,98 (33H), 1,02-2,10 (11H), 1,09 (3H), 1,21 (3H), 1,59+1,68 (3H), 2,05 (3H), 2,29 (2H), 3,01 (1H), 3,69 (2H), 3,84 (1H), 4,02-4,19 (3H), 5,18 (1H), 6,48 (1H), 7,09 (1H), 7,22 (1H), 7,62 (1H), 8,59 (1H) ppm.

Beispiel 24k

(3S,6R,7S,8S,12E,Z,15S,16E)-6-Ethyl-3,7,15-tris-[[dimethyl(1,1-dimethylethyl)silyl]oxy]-4,4,8,12,16-pentamethyl-17-(2-pyridyl)-5-oxo-heptadeca-12,16-dienal

In Analogie zu Beispiel 1k setzt man 1,38 g (1,66 mmol) der nach Beispiel 24i dargestellten Verbindung um und isoliert nach Aufarbeitung und Reinigung 1,34 g (1,61 mmol, 97%) der Titelverbindung als farbloses Öl.

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 0,01-0,13 (18H), 0,78-0,97 (35H), 1,09 (3H), 1,13-1,79 (5H), 1,21 (3H), 1,60+1,68 (3H), 1,91-2,10 (2H), 2,05 (3H), 2,28 (2H), 2,40 (1H), 2,57 (1H), 3,02 (1H), 3,82 (1H), 4,12 (1H), 4,48 (1H), 5,18 (1H), 6,48 (1H), 7,08 (1H), 7,22 (1H), 7,62 (1H), 8,60 (1H), 9,79 (1H) ppm.

Beispiel 24l

(3S,6R,7S,8S,12E,15S,16E)-6-Ethyl-3,7,15-tris-[[dimethyl(1,1-dimethylethyl)silyl]oxy]-4,4,8,12,16-pentamethyl-17-(2-pyridyl)-5-oxo-heptadeca-12,16-diensäure (A) und (3S,6R,7S,8S,12Z,15S,16E)-6-Ethyl-3,7,15-tris-[[dimethyl(1,1-dimethylethyl)silyl]oxy]-4,4,8,12,16-pentamethyl-17-(2-pyridyl)-5-oxo-heptadeca-12,16-diensäure (B)

In Analogie zu Beispiel 1at setzt man 1,34 g (1,61 mmol) der nach Beispiel 24k dargestellten Verbindung um und isoliert nach Aufarbeitung und Reinigung 433 mg (0,51 mmol, 32%) der Titelverbindung A sowie 662 mg (0,78 mmol, 49%) der Titelverbindung B jeweils als farbloses Öl.

¹H-NMR (CDCl₃) von A: δ = 0,00-0,16 (18H), 0,78-0,93 (35H), 0,98-1,71 (6H), 1,12 (3H), 1,21 (3H), 1,56 (3H), 1,80-2,07 (2H), 1,93 (3H), 2,23-2,41 (3H), 2,67 (1H), 3,05 (1H), 3,86 (1H), 4,12 (1H), 4,33 (1H), 5,11 (1H), 6,48 (1H), 7,24 (1H), 7,33 (1H), 7,69 (1H), 8,61 (1H) ppm.

¹H-NMR (CDCl₃) von B: δ = -0,01-0,17 (18H), 0,81-0,96 (35H), 1,00-1,78 (6H), 1,15 (3H), 1,21 (3H), 1,70 (3H), 1,89 (1H), 1,96 (3H), 2,11-2,42 (4H), 2,59 (1H), 3,00 (1H), 3,82 (1H), 4,17 (1H), 4,41 (1H), 5,24 (1H), 6,63 (1H), 7,19 (1H), 7,33 (1H), 7,71 (1H), 8,64 (1H) ppm.

Beispiel 24m

(3S,6R,7S,8S,12Z,15S,16E)-3,7-Bis-[[dimethyl(1,1-dimethylthyl)silyl]oxy]-6-ethyl-4,4,8,12,16-pentamethyl-15-hydroxy-17-(2-pyridyl)-5-oxo-heptadeca-12,16-dien-1-säure

In Analogie zu Beispiel 1i setzt man 662 mg (0,78 mmol) der nach Beispiel 24l dargestellten Verbindung B bei 23°C um und isoliert nach Aufarbeitung 680 mg der Titelverbindung als Rohprodukt, das man ohne Reinigung weiter umsetzt.

Beispiel 24n

(4S,7R,8S,9S,13(Z),16S(E))-4,8-Bis-[[dimethyl(1,1-dimethylethyl)silyl]oxy]-16-(1-methyl-2-(2-pyridyl)ethenyl)-7-ethyl-1-oxa-5,5,9,13-tetramethyl-cyclohexadec-13-en-2,6-dion

In Analogie zu Beispiel 1aw setzt man 680 mg (max. 0,78 mmol) der nach Beispiel 24m dargestellten Verbindung um und isoliert nach Aufarbeitung und Reinigung 287 mg (402 µmol, 52%) der Titelverbindung als farbloses Öl.

¹H-NMR (CDCl₃): δ = -0,11 (3H), 0,03-0,15 (9H), 0,72 (3H), 0,80-1,78 (23H), 0,83 (3H), 0,92 (3H), 0,98 (3H), 1,11 (3H), 1,18 (3H), 1,68 (3H), 1,85 (1H), 2,09 (1H), 2,12 (3H), 2,46 (1H), 2,55-2,82 (3H), 3,05 (1H), 4,01 (1H), 4,03 (1H), 4,99 (1H), 5,16 (1H), 6,54 (1H), 7,08 (1H), 7,23 (1H), 7,61 (1H), 8,58 (1H) ppm.

Beispiel 24

(4S,7R,8S,9S,13(Z),16S(E))-4,8-Dihydroxy-7-ethyl-16-(1-methyl-2-(2-pyridyl)ethenyl)-1-oxa-5,5,9,13-tetramethyl-cyclohexadec-13-en-2,6-dion

In Analogie zu Beispiel 1 setzt man 282 mg (395 µmol) der nach Beispiel 24n dargestellten Verbindung um und isoliert nach Aufarbeitung und Reinigung 115 mg (237 µmol, 60%) der Titelverbindung als farbloses Öl.

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 0,89 (3H), 1,04 (3H), 1,09 (3H), 1,22-2,11 (8H), 1,36 (3H), 1,70 (3H), 2,07 (3H), 2,20-2,39 (3H), 2,49 (1H), 2,65 (1H), 2,69 (1H), 3,23 (1H), 3,70 (1H), 4,35 (1H), 4,59 (1H), 5,12 (1H), 5,19 (1H), 6,61 (1H), 7,13 (1H), 7,29 (1H), 7,69 (1H), 8,53 (1H) ppm.

Beispiel 25

(1S,3S(E),7S,10R,11S,12S,16R)-7,11-Dihydroxy-10-ethyl-3-(1-methyl-2-(2-pyridyl)ethenyl)-8,8,12,16-tetramethyl-4,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion (A) und

(1R,3S(E),7S,10R,11S,12S,16S)-7,11-Dihydroxy-10-ethyl-3-(1-methyl-2-(2-pyridyl)ethenyl)-8,8,12,16-tetramethyl-4,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion (B) und

(4S,7R,8S,9S,13(Z),16S(E))-4,8-Dihydroxy-9-ethyl-16-(1-methyl-2-(2-N-oxypyridyl)ethenyl)-1-oxa-5,5,7,13-tetramethyl-cyclohexadec-13-en-2,6-dion (C) und

(1S,3S(E),7S,10R,11S,12S,16R)-7,11-Dihydroxy-10-ethyl-3-(1-methyl-2-(2-N-

xypyridyl) thenyl)-8,8,12,16-tetramethyl-4,17-di xabicycl [14.1.0]h ptadecan-5,9-dion (D)
und (1R,3S(E),7S,10R,11S,12S,16S)-7,11-Dihydr xy-10-ethyl-3-(1-methyl-2-(2-N-
oxypyridyl)eth nyl)-8,8,12,16-tetramethyl-4,17-di xabicycl [14.1.0] heptadecan-5,9-dion (E)

In Analogie zu Beispiel 14 setzt man 50 mg (103 µmol) der nach Beispiel 24 dargestellten
 5 Verbindung um und isoliert nach Aufarbeitung und Reinigung 15,3 mg (30 µmol, 30%) der
 Titelverbindung A, 2 mg (4 µmol, 4%) der Titelverbindung B, 2 mg (4 µmol, 4%) der
 Titelverbindung C, 21 mg (42 µmol, 41%) der Titelverbindung D und 3,3 mg (7 µmol, 6%) der
 Titelverbindung E jeweils als farblosen Feststoff.

¹H-NMR (CDCl₃) von A: δ= 0,87 (3H), 0,99 (3H), 1,06 (3H), 1,21-2,03 (10H), 1,30 (3H), 1,39 (3H),
 10 2,03 (3H), 2,15 (1H), 2,37 (1H), 2,56 (1H), 2,81 (1H), 2,83 (1H), 3,32 (1H), 3,66 (1H), 4,36 (1H),
 5,24 (1H), 5,45 (1H), 6,61 (1H), 7,16 (1H), 7,29 (1H), 7,70 (1H), 8,53 (1H) ppm.

¹H-NMR (CDCl₃) von B: δ= 0,85 (3H), 0,95 (3H), 1,04 (3H), 1,20-1,93 (10H), 1,30 (3H), 1,38 (3H),
 2,08 (1H), 2,11 (3H), 2,42-2,61 (2H), 2,95 (1H), 2,98 (1H), 3,22 (1H), 3,63 (1H), 3,93 (1H), 4,33
 (1H), 5,59 (1H), 6,66 (1H), 7,13 (1H), 7,28 (1H), 7,67 (1H), 8,58 (1H) ppm.

15 ¹H-NMR (CDCl₃) von C: δ= 0,80-1,92 (8H), 0,92 (3H), 1,03 (3H), 1,08 (3H), 1,44 (3H), 1,70 (3H),
 2,08-2,64 (5H), 2,12 (3H), 2,82 (1H), 3,29 (1H), 3,67 (1H), 4,53 (1H), 5,09 (1H), 5,17 (1H), 6,19
 (1H), 6,99 (1H), 7,19 (1H), 7,35 (1H), 7,44 (1H), 8,29 (1H) ppm.

¹H-NMR (CDCl₃) von D: δ= 0,87 (3H), 1,00 (3H), 1,04 (3H), 1,09-2,03 (10H), 1,29 (3H), 1,42 (3H),
 2,10 (3H), 2,18-2,32 (2H), 2,53 (1H), 2,67-2,82 (2H), 3,31 (1H), 3,62 (1H), 4,52 (1H), 5,41 (1H),
 20 6,16 (1H), 6,93 (1H), 7,21 (1H), 7,37 (1H), 7,42 (1H), 8,28 (1H) ppm.

¹H-NMR (CDCl₃) von E: δ= 0,83 (3H), 0,94 (3H), 1,08 (3H), 1,20-2,08 (11H), 1,29 (3H), 1,45 (3H),
 2,12 (3H), 2,39-2,56 (2H), 2,87 (1H), 3,24 (1H), 3,29 (1H), 3,87 (1H), 4,52 (1H), 5,41 (1H), 5,56
 (1H), 7,03 (1H), 7,19 (1H), 7,34 (1H), 7,46 (1H), 8,29 (1H) ppm.

25 Beispiel 26

(4S,7R,8S,9S,13(E),16S(E))-4,8-Dihydroxy-7-ethyl-16-(1-methyl-2-(2-pyridyl)ethenyl)-1-oxa-
5,5,7,13-tetramethyl-cyclohexadec-13-en-2,6-dion

Beispiel 26a

30 (3S,6R,7S,8S,12E,15S,16E)-3,7-Bis-[[dimethyl(1,1-dimethylethyl)silyl]oxy]-8-ethyl-
4,4,8,12,16-pentamethyl-15-hydroxy-17-(2-pyridyl)-5-oxo-heptadeca-12,16-diensäure

In Analogie zu Beispiel 11 setzt man 433 mg (0,51 mmol) der nach Beispiel 24 dargestellten
 Verbindung A um und isoliert nach Aufarbeitung 447 mg der Titelverbindung als Rohprodukt, das
 man ohne Reinigung weiter umsetzt.

Beispiel 26b

(4S,7R,8S,9S,13(E),16S(E))-4,8-Bis-[[dimethyl(1,1-dimethylethyl)silyl]oxy]-7-ethyl-16-(1-methyl-2-(2-pyridyl)ethenyl)-1-oxa-5,5,9,13-tetramethyl-cyclohexadec-13-en-2,6-dion

In Analogie zu Beispiel 1a setzt man 447 mg (511 µmol) der nach Beispiel 26a dargestellten Verbindung um und isoliert nach Aufarbeitung und Reinigung 264 mg (370 µmol, 72%) der Titelverbindung als farbloses Öl.

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 0,06-0,15 (12H), 0,85 (3H), 0,89 (9H), 0,91 (9H), 0,94 (3H), 1,08-1,92 (11H), 1,12 (3H), 1,21 (3H), 2,10-2,23 (1H), 2,16 (3H), 2,40 (1H), 2,46-2,68 (3H), 2,98 (1H), 3,95 (1H), 4,41 (1H), 5,23 (1H), 5,30 (1H), 6,57 (1H), 7,10 (1H), 7,21 (1H), 7,63 (1H), 8,60 (1H) ppm.

Beispiel 26

(4S,7R,8S,9S,13(E),16S(E))-4,8-Dihydroxy-7-ethyl-16-(1-methyl-2-(2-pyridyl)ethenyl)-1-oxa-5,5,9,13-tetramethyl-cyclohexadec-13-en-2,6-dion

In Analogie zu Beispiel 1 setzt man 260 mg (364 µmol) der nach Beispiel 26b dargestellten Verbindung um und isoliert nach Aufarbeitung und Reinigung 121 mg (249 µmol, 68%) der Titelverbindung als farbloses Öl.

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 0,83 (3H), 0,90 (1H), 0,98 (3H), 1,01 (3H), 1,31 (3H), 1,37-2,00 (7H), 1,61 (3H), 2,08 (3H), 2,18 (1H), 2,37-2,52 (3H), 2,60 (1H), 3,35 (1H), 3,70 (1H), 3,83-4,32 (2H), 4,45 (1H), 5,08 (1H), 5,39 (1H), 6,58 (1H), 7,13 (1H), 7,35 (1H), 7,68 (1H), 8,53 (1H) ppm.

Beispiel 27

(1R,3S(E),7S,10R,11S,12S,16R)-7,11-Dihydroxy-10-ethyl-3-(1-methyl-2-(2-pyridyl)ethenyl)-8,8,12,16-tetramethyl-4,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion (A) und

(1S,3S(E),7S,10R,11S,12S,16S)-7,11-Dihydroxy-10-ethyl-3-(1-methyl-2-(2-pyridyl)ethenyl)-8,8,12,16-tetramethyl-4,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion (B)

(1R,3S(E),7S,10R,11S,12S,16R)-7,11-Dihydroxy-10-ethyl-3-(1-methyl-2-(2-N-oxidopyridyl)ethenyl)-8,8,12,16-tetramethyl-4,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion (C) und (1S,3S(E),7S,10R,11S,12S,16S)-7,11-Dihydroxy-10-ethyl-3-(1-methyl-2-(2-N-oxidopyridyl)ethenyl)-8,8,12,16-pentamethyl-4,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion (D)

In Analogie zu Beispiel 14 setzt man 59 mg (121 µmol) der nach Beispiel 26 dargestellten Verbindung um und isoliert nach Aufarbeitung und Reinigung 5 mg (10 µmol, 8%) der Titelverbindung A oder B, 2 mg (4 µmol, 3%) der Titelverbindung B oder A, 14 mg (27 µmol, 22%) der Titelverbindung C oder D und 6,9 mg (13 µmol, 11%) der Titelverbindung D oder C jeweils als farblosen Feststoff.

¹H-NMR (CDCl₃) von A oder B: δ = 0,83 (3H), 0,92 (3H), 1,02 (3H), 1,09-2,19 (12H), 1,27 (3H), 1,37 (3H), 2,11 (3H), 2,43-2,61 (2H), 2,88 (1H), 3,31 (1H), 3,78 (1H), 4,26 (1H), 4,33 (1H), 5,48 (1H), 6,64 (1H), 7,12 (1H), 7,30 (1H), 7,67 (1H), 8,57 (1H) ppm.

5 ¹H-NMR (CDCl₃) von B oder A: δ = 0,86 (3H), 0,93 (3H), 1,09 (3H), 1,19-2,19 (11H), 1,27 (3H), 1,38 (3H), 2,10 (3H), 2,50-2,63 (2H), 2,87 (1H), 2,98 (1H), 3,28 (1H), 3,71 (1H), 3,88 (1H), 4,31 (1H), 5,48 (1H), 6,62 (1H), 7,13 (1H), 7,28 (1H), 7,67 (1H), 8,58 (1H) ppm.

¹H-NMR (CDCl₃) von C oder D: δ = 0,84 (3H), 0,91 (3H), 1,06 (3H), 1,11-2,08 (10H), 1,26 (3H), 1,38 (3H), 2,02 (3H), 2,19 (1H), 2,37 (1H), 2,53 (1H), 2,92 (1H), 3,34 (1H), 3,56-3,72 (2H), 4,53 (1H), 5,05 (1H), 5,60 (1H), 6,99 (1H), 7,21 (1H), 7,33 (1H), 7,45 (1H), 8,28 (1H) ppm.

10 ¹H-NMR (CDCl₃) von D oder C: δ = 0,84 (3H), 0,89 (3H), 1,07 (3H), 1,15-2,23 (11H), 1,22 (3H), 1,43 (3H), 2,09 (3H), 2,36 (1H), 2,53 (1H), 2,97 (1H), 3,02 (1H), 3,32 (1H), 3,58 (1H), 4,58 (1H), 5,44 (1H), 5,58 (1H), 7,06 (1H), 7,21 (1H), 7,36 (1H), 7,44 (1H), 8,29 (1H) ppm.

Beispiel 28

15 **(4S,7R,8S,9S,13(Z),16S(E))-4,8-Dihydroxy-16-(1-methyl-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-1-oxa-7,9,13-trimethyl-5,5-trimethylen-cyclohexadec-13-en-2,6-dion**

Beispiel 28a

1,1-Cyclobutandimethanol

20 Zu einer Lösung von 20 g (99,9 mmol) 1,1-Cyclobutandicarbonsäurediethylester in 200 ml absolutem Tetrahydrofuran werden bei 0°C 170 ml einer 1,2 molaren Lösung von Diisobutylaluminiumhydrid getropft. Man läßt eine Stunde bei 0°C nachrühren und addiert dann 30 ml Wasser. Es wird über Celite filtriert. Das Filtrat wird mit Natriumsulfat getrocknet und im Vakuum eingeeengt. Das erhaltene Rohprodukt (9,9 g, 85,2 mmol, 85%) wird ohne Aufreinigung in
25 die Folgestufe eingesetzt.

Beispiel 28b

1-[[[Dimethyl(1,1-dimethylethyl)silyl]oxy]methyl]cyclobutanmethanol

30 Zu einer Suspension von 3,4 g Natriumhydrid (60%ig in Öl) in 35 ml absolutem Tetrahydrofuran wird bei 0°C eine Lösung von 9,9 g (85 mmol) der nach Beispiel 28a dargestellten Verbindung in 100 ml absolutem Tetrahydrofuran gegeben. Man läßt 30 Minuten nachrühren und addiert dann eine Lösung von 12,8 g tert.-Butyldimethylsilylchlorid in 50 ml Tetrahydrofuran. Man läßt eine Stunde bei 25°C nachrühren und gießt dann das Reaktionsgemisch auf gesättigte wäßrige Natriumhydrogencarbonatlösung. Es wird mit Ethylacetat extrahiert. Die organische Phase wird
35 mit gesättigter Natriumchloridlösung gewaschen und über Natriumsulfat getrocknet. Nach Abziehen des Lösungsmittels im Vakuum wird das erhaltene Rohprodukt durch

Säulenchromatographie an Kieselgel mit einem Gemisch aus Hexan/Ethylacetat gereinigt. Man erhält 13,5 g (58,6 mmol, 69%) der Titelverbindung.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ = 0,04 (6H), 0,90 (9H), 1,70-2,00 (6H), 3,70 (4H) ppm.

5 Beispiel 28c

1-[[[Dimethyl(1,1-dimethylethyl)silyl]oxy]methyl]cyclobutancarbaldehyd

Analog zu Beispiel 1k werden aus 13,5 g (58,6 mmol) der unter 28b beschriebenen Verbindung nach Aufreinigung 7,7 g (33,7 mmol, 58%) der Titelverbindung erhalten.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ = 9,70 s (1H), 3,83 s (2H), 2,20-2,30 m (2H), 1,85-2,00 m (4H), 0,90 s (9H),
10 0,03 s (6H) ppm.

Beispiel 28d

[1R-[1 α (R*),2 β]]-2-Phenylcyclohexyl 3-[1-[[[dimethyl(1,1-dimethylethyl)silyl]oxy]methyl]cyclobutyl]-3-hydroxypropanoat (A) und

15 **[1R-[1 α (S*),2 β]]-2-Phenylcyclohexyl 3-[1-[[[dimethyl(1,1-dimethylethyl)silyl]oxy]methyl]cyclobutyl]-3-hydroxypropanoat (B)**

Aus 7,2 ml Diisopropylamin und Butyllithium (32 ml einer 1,6 molaren Lösung in Hexan) wird in absolutem Tetrahydrofuran Lithiumdiisopropylamid hergestellt. Dann addiert man bei -78°C eine Lösung von 11,2 g (1R-trans)-2-Phenylcyclohexyl acetat in 100 ml absolutem Tetrahydrofuran und läßt 30 Minuten bei dieser Temperatur nachrühren. Anschließend wird eine Lösung von 7,7 g (33,7 mmol) der nach Beispiel 28c dargestellten Verbindung in 50 ml Tetrahydrofuran addiert. Man läßt 1,5 Stunden bei -78°C nachrühren und gießt danach das Reaktionsgemisch auf gesättigte wäßrige Ammoniumchloridlösung. Man extrahiert mit Ethylacetat, wäscht die organische Phase mit gesättigter Natriumchloridlösung, trocknet über Natriumsulfat und engt im
20 Vakuum ein. Nach Säulenchromatographie des Rohprodukts an Kieselgel mit einem Gemisch aus Hexan/Ethylacetat erhält man 6,34 g (14,2 mmol, 42%) der Titelverbindung A und 4,22 g (9,4 mmol, 28%) der Titelverbindung B.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) von A: δ = 0,04 (6H), 0,98 (9H), 2,69 (1H), 3,08 (1H), 3,60 (1H), 3,67 (1H), 3,78-3,84 (1H), 4,97 (1H), 7,15-7,30 (5H) ppm.

30 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) von B: δ = 0,03 (6H) 0,90 (9H), 2,68 (1H), 2,80 (1H), 3,56 (2H), 3,68-3,72 (1H), 4,99 (1H), 7,18-7,30 m (5H) ppm.

Beispiel 28e

(S)-1-[1-[[[Dimethyl(1,1-dimethylethyl)silyl]oxy]methyl]cyclobutyl]-1,3-propandiol

35 Zu einer Lösung von 1 g (2,24 mmol) der nach Beispiel 28d dargestellten Verbindung A in 10 ml absolutem Toluol werden bei 0°C 4 ml einer 1,2 molaren Lösung von Diisobutylaluminiumhydrid in Toluol getropft. Man läßt 1,5 Stunden bei 0°C nachrühren und addiert dann 5 ml Wasser. Es wird über Celite filtriert. Das Filtrat wird über Natriumsulfat getrocknet und im Vakuum eingengt. Man

erhält nach Säulenchromatographie des Rohprodukts an Kiesigel mit einem Gemisch aus Hexan/Ethylacetat 370 mg (1,35 mmol, 60%) der Titelverbindung.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ = 0,05 (6H), 0,90 (9H), 1,55-1,60 (2H), 1,80 (2H), 1,90 (3H), 2,10 (1H), 3,75 (1H), 3,85-3,95 (4H) ppm.

Beispiel 28f

(S)-2,2-Dimethyl-4-[1-[[[dimethyl(1,1-dimethylethyl)silyl]oxy]methyl]cyclobutyl]-1,3-dioxan

Analog zu Beispiel 1h werden aus 370 mg (1,35 mmol) der unter 28e beschriebenen Verbindung nach Aufreinigung 338 mg (1,07 mmol, 79%) der Titelverbindung erhalten.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ = 0,03 (6H), 0,88 (9H), 1,38 (3H), 1,42 (3H), 1,50-1,80 (4H), 2,00 (1H), 3,52 (1H), 3,62 (1H), 3,85-4,00 (3H) ppm.

Beispiel 28g

(S)-1-(2,2-Dimethyl-1,3-dioxan-4-yl)cyclobutanmethanol

1,27 g (4,04 mmol) der nach Beispiel 28f hergestellten Verbindung werden analog zu 1i mit 6 ml einer 1 molaren Lösung von Tetrabutylammoniumchlorid in Tetrahydrofuran umgesetzt. Man erhält nach Säulenchromatographie 794 mg (98%) der Titelverbindung.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ = 1,38 (3H), 1,46 (3H), 1,55-1,67 (2H), 1,75-2,05 (6H), 2,97 (1H), 3,62 (1H), 3,84-4,10 (4H) ppm.

Beispiel 28h

(S)-1-(2,2-Dimethyl-1,3-dioxan-4-yl)cyclobutan-carbaldehyd

In Analogie zu Beispiel 1k setzt man 794 mg (3,97 mmol) 28g um und isoliert 786 mg (100%) der Titelverbindung als Rohprodukt, welches ohne Reinigung in die Folgestufe eingesetzt wird.

Beispiel 28i

(S)-1-(2,2-Dimethyl-1,3-dioxan-4-yl)- α -ethylcyclobutanmethanol

In Analogie zu Beispiel 1l setzt man 786 mg (3,97 mmol) der unter 28h beschriebenen Verbindung mit einer 2 molaren Lösung von Ethylmagnesiumchlorid in Tetrahydrofuran um. Man erhält nach Aufreinigung 835 mg (95%) der Titelverbindung.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ = 1,05 (3H), 1,38 (3H), 1,49 (3H), 1,60-2,10 (8H), 2,60 (1H), 2,83 (1H), 3,50 (1H), 3,85-4,15 (3H) ppm.

Beispiel 28k

(S)-1-[1-(2,2-Dimethyl-1,3-dioxan-4-yl)cyclobutyl]propan-1-on

In Analogie zu Beispiel 1m werden aus 835 mg (3,67 mmol) der unter 28i beschriebenen Verbindung nach Aufreinigung 689 mg (83%) der Titelverbindung erhalten.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ = 1,03 (3H), 1,35 (1H), 1,38 (3H), 1,45 (3H), 1,55 (1H), 1,65-1,90 (2H), 2,02 (1H), 2,14-2,30 (2H), 2,33 (1H), 2,45-2,60 (2H), 3,80-4,00 (2H), 4,10 (1H) ppm.

Beispiel 28l

(S)-1-{1-(1,3-Dihydroxypropyl)cyclobutyl}propan-1-ol

680 mg (3 mmol) der unter 28k beschriebenen Verbindung werden in 30 ml Tetrahydrofuran gelöst. Man addiert 1 ml Wasser und 30 mg p-Toluolsulfonsäure und läßt 30 Minuten bei 50°C nachrühren. Nach Aufarbeitung und Reinigung werden 471 mg (84%) der Titelverbindung erhalten.

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 1,05 (3H), 1,10 (1H), 1,53 (1H), 1,65 (1H), 1,80-2,00 (3H), 2,15 (1H), 2,40-2,70 (3H), 3,35 (1H), 3,55 (1H), 3,88 (1H), 4,10 (1H) ppm.

Beispiel 28m

(S)-1-(1,3-Bis[[dimethyl(1,1-dimethylethyl)silyl]oxy]cyclobutyl)propan-1-ol

Analog zu Beispiel 1aq werden aus 470 mg (2,54 mmol) der unter 28l beschriebenen Verbindung nach Aufreinigung 709 mg (68%) der Titelverbindung erhalten.

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 0,02 (6H), 0,15 (3H), 0,17 (3H), 0,90 (9H), 0,94 (9H), 1,05 (3H), 1,30-1,53 (2H), 1,70-1,85 (2H), 1,98 (1H), 2,23 (3H), 2,45-2,53 (2H), 3,54 (2H), 4,11 (1H) ppm.

Beispiel 28n

(2S,6E/Z,9S,10E)-9-[[1-(1,1-Dimethylethyl)diphenylsilyl]oxy]-11-(2-methylthiazol-4-yl)-1-(tetrahydropyran-2-yloxy)-2,6,10-trimethyl-undeca-6,10-dien

Analog zu Beispiel 24b/l werden aus 2,24 g (9,84 mmol) der unter 24a/l beschriebenen Verbindung und 12,2 g (14,81 mmol) der unter 1ai beschriebenen Verbindung unter Verwendung von Butyllithium als Base 3,01 g (47%) der Titelverbindung nach Aufreinigung erhalten.

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 0,86 (3H), 1,04 (9H), 1,55+1,60 (3H), 1,30 (2H), 1,99 (3H), 2,25 (2H), 2,70 (3H), 1,10-3,20 (1H), 3,45-3,60 (2H), 3,86 (1H), 4,14 (1H), 4,54 (1H), 4,97 (1H), 6,22 (1H), 6,78 (1H), 7,30-7,50 (6H), 7,60-7,70 (4H) ppm.

Beispiel 28o

(2S,6E/Z,9S,10E)-11-(2-Methylthiazolyl-4-yl)-1-(tetrahydropyran-2-yloxy)-2,6,10-trimethyl-undeca-6,10-dien-9-ol

Analog zu Beispiel 1i werden aus 7,65 g (11,84 mmol) der unter 28n beschriebenen Verbindung nach Aufreinigung 4,53 g (94%) der Titelverbindung erhalten.

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 0,91 (3H), 1,10 (1H), 1,65+1,71 (3H), 2,04 (3H), 2,39 (2H), 2,70 (3H), 3,12+3,21 (1H), 3,50+3,58 (2H), 3,85 (1H), 4,14 (1H), 4,55 (1H), 5,15 (1H), 6,56 (1H), 6,93 (1H) ppm.

Beispiel 28p

(2S,6E/Z,9S,10E)-9-[[Dimethyl(1,1-dimethylethyl)silyl]oxy]-11-(2-methylthiazol-4-yl)-1-(tetrahydropyran-2-yloxy)-2,6,10-trimethyl-undeca-6,10-dien

Analog zu Beispiel 1ad werden aus 4,53 g der unter 28o beschriebenen Verbindung nach Aufreinigung 5,68 g (98%) der Titelverbindung erhalten.

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 0,00 (3H), 0,03 (3H), 0,90 (12H), 1,56+1,64 (3H), 1,99 (3H), 2,21 (2H), 3,10+3,20 (1H), 3,45-3,60 (2H), 3,85 (1H), 4,10 (1H), 4,57 (1H), 5,12 (1H), 6,45 (1H), 6,90 (1H) ppm.

Beispiel 28q

(2S,6E/Z,9S,10E)-9-[[Dimethyl(1,1-dimethylethyl)silyl]oxy]-11-(2-methylthiazol-4-yl)-2,6,10-trimethyl-undeca-6,10-dien-1-ol

Analog zu Beispiel 1f werden (2 Stunden Reaktionszeit bei 50°C) aus 5,68 g (10,88 mmol) der unter 28p beschriebenen Verbindung nach Aufreinigung 4,02 g (84%) der Titelverbindung erhalten.

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 0,00 (3H), 0,05 (3H), 0,90 (12H), 1,60+1,65 (3H), 2,00 (3H), 2,23 (2H), 2,71 (3H), 3,38-3,55 (2H), 4,10 (1H), 5,09+5,14 (1H), 6,45+6,48 (1H), 6,91+6,93 (1H) ppm.

Beispiel 28r

(2S,6E/Z,9S,10E)-9-[[Dimethyl(1,1-dimethylethyl)silyl]oxy]-11-(2-methylthiazol-4-yl)-2,6,10-trimethyl-undeca-6,10-dien-1-al

Analog zu Beispiel 1k werden aus 667 mg (1,5 mmol) der unter 28q beschriebenen Verbindung nach Filtration über Kieselgel 648 mg (98%) der Titelverbindung erhalten.

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 0,01 (3H), 0,06 (3H), 0,90 (9H), 1,06+1,09 (3H), 1,58+1,66 (3H), 2,00 (3H), 4,10 (1H), 5,13 (1H), 6,46 (1H), 6,91+6,93 (1H) ppm.

Beispiel 28s

(3S,6R,7S,8S,12Z,15S,16E)-7-hydroxy-1,3,15-tris-[[dimethyl(1,1-dimethylethyl)silyl]oxy]-6,8,12,16-tetramethyl-4,4-trimethylen-17-(2-methylthiazol-4-yl)-heptadeca-12,16-dien-5-on (A) und

(3S,6R,7S,8S,12E,15S,16E)-7-hydroxy-1,3,15-tris-[[dimethyl(1,1-dimethylethyl)silyl]oxy]-6,8,12,16-tetramethyl-4,4-trimethylen-17-(2-methylthiazol-4-yl)-heptadeca-12,16-dien-5-on (B)

Analog zu Beispiel 1ak werden aus 709 mg (1,71 mmol) der unter 28 m beschriebenen Verbindung und 667 mg (1,52 mmol) der unter 28r beschriebenen Verbindung nach Aufreinigung 352 mg (27%) der Titelverbindung A und 227 mg (17%) der Titelverbindung B erhalten.

¹H-NMR (CDCl₃) von Verbindung A: δ = 0,00 (3H), 0,04 (9H), 0,14 (3H), 0,16 (3H), 0,80 (3H), 0,88 (18H), 0,91 (9H), 1,03 (3H), 1,68 (3H), 2,00 (3H), 2,20-2,40 (3H), 2,72 (3H), 3,25 (1H), 3,44 (1H), 3,58 (3H), 4,10 (2H), 5,13 (1H), 6,42 (1H), 6,93 (1H) ppm.

¹H-NMR (CDCl₃) von Verbindung B: δ = 0,00 (3H), 0,04 (6H), 0,08 (3H), 0,15 (3H), 0,18 (3H), 0,80 (3H), 0,89 (18H), 0,92 (9H), 1,05 (3H), 1,60 (3H), 2,00 (3H), 2,20-2,40 (3H), 2,70 (3H), 3,25 (1H), 3,45 (1H), 3,60 (3H), 4,10 (2H), 5,15 (1H), 6,45 (1H), 6,91 (1H) ppm.

5 Beispiel 28t

(3S,6R,7S,8S,12Z,15S,16E)-1,3,7,15-tetrakis-[[dimethyl(1,1-dimethylethyl)silyl]oxy]-6,8,12,16-tetramethyl-4,4-trimethylen-17-(2-methylthiazol-4-yl)-heptadeca-12,16-dien-5-on

Analog zu Beispiel 1aq werden aus 352 mg (0,41 mmol) der unter 28s beschriebenen Verbindung A 381 mg (95%) der Titelverbindung erhalten.

10 ¹H-NMR (CDCl₃): δ = 0,00 (3H), 0,02 (6H), 0,04 (3H), 0,07 (3H), 0,09 (3H), 0,13 (3H), 0,16 (3H), 0,90 (18H), 0,94 (18H), 0,95 (3H), 1,09 (3H), 1,68 (3H), 2,20-2,40 (3H), 2,71 (3H), 3,10 (1H), 3,58 (2H), 3,78 (1H), 4,10 (2H), 5,13 (1H), 6,47 (1H), 6,90 (1H) ppm.

Beispiel 28u

15 (3S,6R,7S,8S,12Z,15S,16E)-3,7,15-tris-[[dimethyl(1,1-dimethylethyl)silyl]oxy]-1-hydroxy-6,8,12,16-tetramethyl-4,4-trimethylen-17-(2-methylthiazol-4-yl)-heptadeca-12,16-dien-5-on

Analog zu Beispiel 1ar werden aus 381 mg (0,39 mmol) der unter 28t beschriebenen Verbindung 289 mg (86%) der Titelverbindung erhalten.

20 ¹H-NMR (CDCl₃): δ = 0,01 (3H), 0,05 (3H), 0,08 (3H), 0,11 (3H), 0,16 (3H), 0,18 (3H), 0,90-1,00 (30H), 1,10 (3H), 1,67 (3H), 1,99 (3H), 2,20-2,40 (3H), 2,71 (3H), 3,14 (1H), 3,63 (2H), 3,82 (1H), 4,09 (2H), 5,12 (1H), 6,46 (1H), 6,92 (1H) ppm.

Beispiel 28v

25 (3S,6R,7S,8S,12Z,15S,16E)-3,7,15-tris-[[dimethyl(1,1-dimethylethyl)silyl]oxy]-6,8,12,16-tetramethyl-4,4-trimethylen-17-(2-methylthiazol-4-yl)-5-oxo-heptadeca-12,16-dien-1-al

Analog zu Beispiel 1k werden aus 285 mg (0,34 mmol) der unter 28u beschriebenen Verbindung nach Filtration über Kieselgel 284 mg (100%) der Titelverbindung erhalten.

Beispiel 28w

30 (3S,6R,7S,8S,12Z,15S,16E)-3,7,15-tris-[[Dimethyl(1,1-dimethylethyl)silyl]oxy]-6,8,12,16-tetramethyl-4,4-trimethylen-17-(2-methylthiazol-4-yl)-5-oxo-heptadeca-12,16-diensäure

Analog zu Beispiel 1at werden aus 284 mg (0,34 mmol) der unter 28v beschriebenen Verbindung nach Aufreinigung 235 mg (81%) der Titelverbindung erhalten.

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 0,00 (3H), 0,02 (3H), 0,04 (3H), 0,09 (3H), 0,14 (3H), 0,19 (3H), 0,87-0,96 (30H), 1,13 (3H), 1,70 (3H), 1,95 (3H), 2,12-2,30 (3H), 2,70 (3H), 3,00 (1H), 3,80 (1H), 4,13 (1H), 4,49 (1H), 5,18 (1H), 6,63 (1H), 6,93 (1H) ppm.

5 Beispiel 28x

(3S,6R,7S,8S,12Z,15S,16E)-3,7-Bis-[[dimethyl(1,1-dimethylethyl)silyl]oxy]-15-hydroxy-17-(2-methylthiazol-4-yl)-6,8,12,16-tetramethyl-4,4-trimethylen-5-oxo heptadeca-12,16-diensäure
Analog zu Beispiel 1i werden aus 230 mg (0,27 mmol) der unter 28w beschriebenen Verbindung
200 mg (100%) der Titelverbindung erhalten, die ohne Aufreinigung in die Folgestufe eingesetzt
10 wird.

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 0,05 (3H), 0,10 (6H), 0,19 (3H), 0,90 (18H), 0,95 (3H), 1,12 (3H), 1,70 (3H), 2,00 (3H), 2,70 (3H), 3,00 (1H), 3,84 (1H), 4,15 (1H), 4,49 (1H), 5,15 (1H), 6,67 (1H), 6,91 (1H) ppm.

15 Beispiel 28y

(4S,7R,8S,9S,13(Z),16S(E))-4,8-Bis-[[dimethyl(1,1-dimethylethyl)silyl]oxy]-16-(1-methyl-2-(2-methylthiazol-4-yl)ethenyl)-1-oxa-7,9,13-trimethyl-5,5-trimethylen-cyclohexadec-13-en-2,6-dion

Analog zu Beispiel 1aw werden aus 200 mg (0,27 mmol) der unter 28x beschriebenen
20 Verbindung nach Aufreinigung 101 mg (52%) der Titelverbindung erhalten.

¹H-NMR (CDCl₃): δ = -0,05 (3H), 0,12 (3H), 0,15 (6H), 0,82 (9H), 0,98 (9H), 1,00 (3H), 1,24 (3H), 1,68 (3H), 2,11 (3H), 2,28 (1H), 2,47 (1H), 2,60-2,70 (2H), 2,72 (3H), 2,98 (1H), 3,93 (1H), 4,41 (1H), 5,03 (1H), 5,17 (3H), 6,58 (1H), 6,98 (1H) ppm.

25 Beispiel 28

(4S,7R,8S,9S,13(Z),16S(E))-4,8-Dihydroxy-16-(1-methyl-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-1-oxa-7,9,13-trimethyl-5,5-trimethylen-cyclohexadec-13-en-2,6-dion

Analog zu Beispiel 1 werden aus 101 mg (0,14 mmol) der unter 28y beschriebenen Verbindung
51 mg (73 %) der Titelverbindung erhalten.

30 ¹H-NMR (CDCl₃): δ = 1,01 (3H), 1,28 (3H), 1,67 (3H), 2,09 (3H), 2,70 (3H), 3,01 (1H), 3,73 (1H), 4,46 (1H), 5,14 (1H), 5,19 (1H), 6,60 (1H), 6,96 (1H) ppm.

Beispiel 29

(1S,3S(E),7S,10R,11S,12S,16R)-7,11-Dihydroxy-3-(1-methyl-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-
35 10,12,16-trimethyl-8,8-trimethylen-4,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion (A) und

(1R,3S(E),7S,10R,11S,12S,16S)-7,11-Dihydroxy-3-(1-methyl-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-10,12,16-trimethyl-8,8-trimethylen-4,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion (B)
Analog zu Beispiel 14 werden aus 47 mg (0,09 mmol) der unter 28 beschriebenen Verbindung 29 mg (59%) der Titelverbindung A und 7 mg (14%) der Titelverbindung B nach Trennung erhalten.

5 ¹H-NMR (CDCl₃) von Verbindung A: δ = 1,01 (3H), 1,24 (3H), 1,28 (3H), 2,09 (3H), 2,72 (3H), 2,78 (1H), 3,05 (1H), 3,72 (1H), 4,20 (1H), 4,45 (1H), 5,37 (1H), 6,59 (1H), 6,96 (1H) ppm.

¹H-NMR (CDCl₃) von Verbindung B: δ = 0,94 (3H), 1,20 (3H), 1,26 (3H), 2,12 (3H), 2,71 (3H), 2,99 (1H), 3,11 (1H), 4,41 (1H), 4,39 (1H), 5,60 (1H), 6,62 (1H), 6,99 (1H) ppm.

10 Beispiel 30

(4S,7R,8S,9S,13(E),16S(E))-4,8-Dihydroxy-16-(1-methyl-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-1-oxa-7,9,13-trimethyl-5,5-trimethylen-cyclohexadec-13-en-2,6-dion

Beispiel 30a

15 (3S,6R,7S,8S,12E,15S,16E)-1,3,7,15-tetrakis-[[dimethyl(1,1-dimethylethyl)silyl]oxy]-6,8,12,16-tetramethyl-4,4-trimethylen-17-(2-methylthiazol-4-yl)-heptadeca-12,16-dien-5-on

Analog zu Beispiel 1a werden aus 227 mg (0,27 mmol) der unter 28s beschriebenen Verbindung B 230 mg (90%) der Titelverbindung erhalten.

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 0,01 (3H), 0,03 (3H), 0,04 (3H), 0,06 (3H), 0,08 (3H), 0,11 (3H), 0,15 (3H),
20 0,17 (3H), 0,87-0,98 (39 H), 1,06 (3H), 1,57 (3H), 2,00 (3H), 2,20-2,39 (3H), 2,70 (3H), 3,09 (1H), 3,61 (2H), 3,78 (1H), 4,10 (2H), 5,14 (3H), 6,45 (1H), 6,91 (1H) ppm.

Beispiel 30b

25 (3S,6R,7S,8S,12E,15S,16E)-3,7,15-tris-[[dimethyl(1,1-dimethylethyl)silyl]oxy]-1-hydroxy-6,8,12,16-tetramethyl-4,4-trimethylen-17-(2-methylthiazol-4-yl)-heptadeca-12,16-dien-5-on

Analog zu Beispiel 1a werden aus 230 mg (0,24 mmol) der unter 30a beschriebenen Verbindung 170 mg (84%) der Titelverbindung erhalten.

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 0,01 (3H), 0,06 (3H), 0,08 (3H), 0,10 (3H), 0,17 (3H), 0,19 (3H), 0,85-1,00 (30H), 1,10 (3H), 1,62 (3H), 2,15-2,40 (3H), 2,71 (3H), 3,12 (1H), 3,63 (2H), 3,79 (1H), 4,09 (2H),
30 5,13 (1H), 6,42 (1H), 6,90 (1H) ppm.

Beispiel 30c

(3S,6R,7S,8S,12E,15S,16E)-3,7,15-tris-[[dimethyl(1,1-dimethylethyl)silyl]oxy]-6,8,12,16-tetramethyl-4,4-trimethylen-17-(2-methylthiazol-4-yl)-5-oxo-heptadeca-12,16-dien-1-al

35 Analog zu Beispiel 1k werden aus 170 mg (0,20 mmol) der unter 30b beschriebenen Verbindung nach Filtration über Kieselgel 170 mg (100%) der Titelverbindung erhalten.

Beispiel 30d

(3S,6R,7S,8S,12E,15S,16E)-3,7,15-tris-[[Dimethyl(1,1-dimethylethyl)silyl]oxy]-4,4,6,8,12,16-tetramethyl-4,4-trimethylen-17-(2-methylthiazol-4-yl)-5-oxo-heptadeca-12,16-diensäure

- 5 Analog zu Beispiel 1a werden aus 170 mg (0,20 mmol) der unter 30c beschriebenen Verbindung nach Aufreinigung 144 mg (83%) der Titelverbindung erhalten.

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 0,01 (3H), 0,05 (3H), 0,06 (3H), 0,09 (3H), 0,15 (3H), 0,20 (3H), 0,85-1,00 (30H), 1,12 (3H), 1,55 (3H), 1,97 (3H), 2,71 (3H), 3,09 (1H), 3,82 (1H), 4,10 (1H), 4,41 (1H), 5,11 (1H), 6,46 (1H), 6,95 (1H) ppm.

10

Beispiel 30e

(3S,6R,7S,8S,12E,15S,16E)-3,7-Bis-[[dimethyl(1,1-dimethylethyl)silyl]oxy]-15-hydroxy-17-(2-methylthiazol-4-yl)-6,8,12,16-tetramethyl-4,4-trimethylen-5-oxo heptadeca-12,16-diensäure

- Analog zu Beispiel 1i werden aus 140 mg (0,16 mmol) der unter 30d beschriebenen Verbindung
15 121 mg (100%) der Titelverbindung erhalten, die ohne Aufreinigung in die Folgestufe eingesetzt werden.

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 0,05 (3H), 0,09 (6H), 0,18 (3H), 0,85-0,95 (18H), 0,98 (3H), 1,11 (3H), 1,61 (3H), 2,00 (3H), 2,69 (3H), 3,02 (1H), 3,82 (1H), 4,15 (1H), 4,40 (1H), 5,15 (1H), 6,54 (1H), 6,91 (1H) ppm.

20

Beispiel 30f

(4S,7R,8S,9S,13(E),16S(E))-4,8-Bis-[[dimethyl(1,1-dimethylethyl)silyl]oxy]-16-(1-methyl-2-(2-methylthiazol-4-yl)ethenyl)-1-oxa-7,9,13-trimethyl-5,5-trimethylen-cyclohexadec-13-en-2,6-dion

- 25 Analog zu Beispiel 1aw werden aus 121 mg (0,16 mmol) der unter 30e beschriebenen Verbindung nach Aufreinigung 55 mg (48%) der Titelverbindung erhalten.

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 0,01 (3H), 0,09 (3H), 0,15 (6H), 0,92 (9H), 0,96 (9H), 0,98 (3H), 1,26 (3H), 1,50 (3H), 2,19 (3H), 2,73 (3H), 2,91 (1H), 4,18 (1H), 4,63 (1H), 5,09 (1H), 5,31 (1H), 6,53 (1H), 6,93 (1H) ppm.

30

Beispiel 30

(4S,7R,8S,9S,13(E),16S(E))-4,8-Dihydroxy-16-(1-methyl-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-1-oxa-7,9,13-trimethyl-5,5-trimethylen-cyclohexadec-13-en-2,6-dion

- Analog zu Beispiel 1 werden aus 55 mg (0,08 mmol) der unter 30f beschriebenen Verbindung
35 mg (67 %) der Titelverbindung erhalten.

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 1.03 (3H), 1.23 (3H), 1.55 (3H), 2.07 (3H), 2.72 (3H), 3.04 (1H), 3.32 (1H), 3.51 (1H), 3.70 (1H), 4.48 (1H), 5.06 (1H), 5.49 (1H), 6.59 (1H), 7.02 (1H) ppm.

Beispiel 31

(1R,3S(E),7S,10R,11S,12S,16R)-7,11-Dihydroxy-3-(1-methyl-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-10,12,16-trimethyl-8,8-trimethylen-4,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion (A) und (1S,3S(E),7S,10R,11S,12S,16S)-7,11-Dihydroxy-3-(1-methyl-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-10,12,16-trimethyl-8,8-trimethylen-4,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion (B)

Analog zu Beispiel 14 werden aus 25 mg (0,05 mmol) der unter 30 beschriebenen Verbindung 10 mg (39%) der Titelverbindung A und 8 mg (31%) der Titelverbindung B nach Trennung erhalten.

¹H-NMR (CDCl₃) von Verbindung A: δ = 1.02 (3H), 1.25 (3H), 1.27 (3H), 2.08 (3H), 2.71 (3H), 2.84 (1H), 3.13 (1H), 3.72 (1H), 4.93 (1H), 5.51 (1H), 6.68 (1H), 7.04 (1H) ppm.

¹H-NMR (CDCl₃) von Verbindung B: δ = 0.98 (3H), 1.27 (3H), 1.28 (3H), 2.11 (3H), 2.89 (1H), 3.08 (1H), 3.70 (1H), 4.48 (1H), 5.43 (1H), 6.58 (1H), 6.97 (1H) ppm.

Beispiel 32

(4S,7R,8S,9S,13(Z),16S(E))-4,8-Dihydroxy-9,13-dimethyl-7-ethyl-16-(1-methyl-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-1-oxa-5,5-trimethylen-cyclohexadec-13-en-2,6-dion

Beispiel 32a

1-[[[Dimethyl(1,1-dimethylethyl)silyl]oxy]methyl]-α-propylcyclobutanmethanol

Analog zu Beispiel 11 werden aus 24,15 g (105,8 mmol) der unter 28c beschriebenen Verbindung nach Aufreinigung 20,81 g (72%) der Titelverbindung erhalten.

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 0.09 (6H), 0.93 (9H), 0.95 (3H), 1.36 (3H), 1.48-1.80 (3H), 1.87 (3H), 2.08 (1H), 3.18 (1H), 3.56 (1H), 3.72 (1H), 3.86 (1H) ppm.

Beispiel 32b

1-[1-[[[Dimethyl(1,1-dimethylethyl)silyl]oxy]methyl]cyclobut-1-yl]-1-butanon

Analog zu Beispiel 1k werden aus 20,81 g (76,34 mmol) der unter 32a beschriebenen Verbindung nach Filtration über Kieselgel 20,7 g (100%) der Titelverbindung erhalten.

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 0.05 (6H), 0.88 (9H), 0.92 (3H), 1.59 (2H), 1.75-1.95 (4H), 2.23-2.34 (2H), 2.43 (2H), 3.81 (2H) ppm.

Beispiel 32c

1-[1-(Hydroxymethyl)cyclobut-1-yl]-1-butanon

Analog zu Beispiel 1i wird n aus 20,7 g (76,34 mmol) der unter 32b beschriebenen Verbindung nach Aufreinigung 11,57 g (97%) der Titelverbindung erhalten.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ = 0,94 (3H), 1,64 (2H), 1,85-2,10 (4H), 2,29-2,43 (2H), 2,53 (2H), 3,87 (2H) ppm.

Beispiel 32d

1-(1-Oxobutyl)cyclobutancarbaldehyd

Analog zu Beispiel 1k werden aus 2,34 g (15 mmol) der unter 32c beschriebenen Verbindung nach Filtration über Kieselgel 2,31 g (100%) der Titelverbindung erhalten.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ = 0,92 (3H), 1,62 (2H), 1,85-2,01 (4H), 2,38-2,55 (6H), 9,69 (1H) ppm.

Beispiel 32e

(4S,5R)-3-(Bromacetyl)-4-methyl-5-phenyloxazolidin-2-on

Zu einer Lösung von 33,06 g (186,6 mmol) (4S,5R)-4-Methyl-5-phenyloxazolidin-2-on in 500 ml Tetrahydrofuran gibt man innerhalb von 30 Minuten bei -70°C unter Argon 82 ml einer 2,5 molaren Lösung von Butyllithium in Hexan. Anschließend wird eine Lösung von 15,55 ml (187 mmol) Bromacetylchlorid in 250 ml Tetrahydrofuran so hinzugegossen, daß die Innentemperatur nicht über -65°C steigt. Anschließend wird eine Stunde bei -70°C nachgerührt. Danach gießt man das Reaktionsgemisch auf 50 ml gesättigte wäßrige Ammoniumchloridlösung. Man addiert danach 90 ml gesättigte wäßrige Natriumhydrogencarbonatlösung, läßt auf 25°C kommen, verdünnt mit Wasser und extrahiert mit Ethylacetat. Die organische Phase wird mit gesättigter wäßriger Natriumchloridlösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und über Kieselgel chromatographiert. Man erhält 42,32 g (76%) der Titelverbindung.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ = 0,95 (3H), 4,57 (2H), 4,80 (1H), 5,76 (1H), 7,2-7,5 (5H) ppm.

Beispiel 32f

[4S-[3(R*),4 α ,5 α]]-3-[3-Hydroxy-1-oxo-3-[1-(1-oxobutyl)cyclobut-1-yl]propyl]-4-methyl-5-phenyloxazolidin-2-on

Zu einer Suspension von 5 g (40,68 mmol) wasserfreiem Chrom(II)chlorid in 60 ml Tetrahydrofuran gibt man unter Argon 200 mg (1,5 mmol) wasserfreies Lithiumiodid. Anschließend wird eine Mischung von 5 g (16,77 mmol) der unter 32e beschriebenen Verbindung und 2,31 g (15 mmol) der unter 32d beschriebenen Verbindung in 10 ml Tetrahydrofuran addiert (exotherme Reaktion, die Innentemperatur sollte nicht über 35°C steigen). Man läßt eine Stunde bei 25°C nachrühren und addiert dann bei leichter Kühlung 50 ml gesättigte wäßrige Natriumchloridlösung. Es wird weitere 30 Minuten bei 25°C nachgerührt. Dann wird mit Ethylacetat extrahiert. Die organische Phase wird mit gesättigter wäßriger Natriumchloridlösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und über Kieselgel chromatographiert. Man erhält 3,89 g (69%) der Titelverbindung.

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 0,90-0,99 (6H), 1,58-1,73 (4H), 1,79-2,05 (2H), 2,10-2,69 (7H), 3,00-3,12 (2H), 3,44 (1H), 4,39 (1H), 4,78 (1H), 5,70 (1H), 7,27-7,33 (2H), 7,35-7,48 (3H) ppm.

Beispiel 32g

5 **[4S-[3(R*),4α,5α]]-3-[3-[[Dimethyl(1,1-dimethylethyl)silyl]oxy]-1-oxo-3-[1-(1-oxobutyl)cyclobut-1-yl]propyl]-4-methyl-5-phenyloxazolidin-2-on**

Analog zu Beispiel 1aq werden aus 3,89 g (10,42 mmol) der unter Beispiel 32f beschriebenen Verbindung nach Aufreinigung 3,94 g (76%) der Titelverbindung erhalten.

10 ¹H-NMR (CDCl₃): δ = 0,08 (3H), 0,20 (3H), 0,85-0,98 (15H), 1,55-1,93 (4H), 2,03 (1H), 2,20-2,38 (3H), 2,45-2,67 (2H), 2,91-3,13 (2H), 4,82-4,75 (2H), 5,67 (1H), 7,29-7,47 (5H) ppm.

Beispiel 32h

(S)-3-[3-[[Dimethyl(1,1-dimethyl)silyl]oxy]-3-[1-(1-oxopropyl)cyclobut-1-yl]propansäure

15 Zu einer Lösung von 3,94 g (8,08 mmol) der unter 32g beschriebenen Verbindung in 40 ml einer Mischung aus Tetrahydrofuran und Wasser (4:1) gibt man bei 0°C 3,29 ml (32,3 mmol) einer 30%igen Wasserstoffperoxidlösung (exotherme Reaktion, die Innentemperatur sollte nicht über 15°C steigen). Man läßt 5 Minuten bei 0°C nachrühren und addiert dann eine Lösung von 309 mg (32,3 mmol) Lithiumhydroxid in 16 ml Wasser. Anschließend wird 3 Stunden bei 0°C nachgerührt.

20 Danach wird das Reaktionsgemisch vorsichtig auf eiskalte Natriumthiosulfatlösung gegossen. Es wird 5 Minuten bei 0°C und 15 Minuten bei 25°C nachgerührt. Danach wird das Tetrahydrofuran im Vakuum abgezogen und die verbleibende Lösung mit 5 N Salzsäure bis pH=1 angesäuert. Man extrahiert mit Dichlormethan. Die organische Phase wird mit gesättigter wäßriger Natriumchloridlösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und über Kieselg I

25 chromatographiert. Man erhält 2,34 g (89%) der Titelverbindung und 1,04 g (4S,5R)-4-Methyl-5-phenyloxazolidin-2-on, welches erneut in Beispiel 32e eingesetzt werden kann.

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 0,09 (3H), 0,18 (3H), 0,86-0,97 (12H), 1,59 (2H), 1,56-1,94 (3H), 2,05-2,36 (4H), 2,40-2,57 (3H), 4,44 (1H) ppm.

30 Beispiel 32i

(3S,6R,7S,8S,12Z,15S,16E)-3,7,15-tris-[[Dimethyl(1,1-dimethylethyl)silyl]oxy]-6-ethyl-8,12,16-trimethyl-4,4-trimethylen-17-(2-methylthiazol-4-yl)-5-oxo-heptadeca-12,16-diensäure (A) und

35 **(3S,6R,7S,8S,12E,15S,16E)-3,7,15-tris-[[Dimethyl(1,1-dimethylethyl)silyl]oxy]-6-ethyl-8,12,16-trimethyl-4,4-trimethylen-17-(2-methylthiazol-4-yl)-5-oxo-heptadeca-12,16-diensäure (B) und**

(3S,6S,7R,8S,12Z,15S,16E)-3,7,15-tris-[[Dimethyl(1,1-dimethylthyl)silyl]xy]-6-ethyl-8,12,16-trimethyl-4,4-trimethylen-17-(2-methylthiazol-4-yl)-5-oxo-heptadeca-12,16-diensäure (C) und

5 (3S,6S,7R,8S,12E,15S,16E)-3,7,15-tris-[[Dimethyl(1,1-dimethylethyl)silyl]oxy]-6-ethyl-8,12,16-trimethyl-4,4-trimethylen-17-(2-methylthiazol-4-yl)-5-oxo-heptadeca-12,16-diensäure (D)

Analog zu Beispiel 1ak wird aus 842 µl (5,99 mmol) Diisopropylamin und 3,74 ml (5,99 mmol) einer 1,6 molaren Lösung von Butyllithium in Hexan in 5 ml absolutem Tetrahydrofuran Lithiumdiisopropylamid hergestellt. Zu dieser Lösung wird bei -78°C eine Lösung von 787 mg (2,4 mmol) der unter 32h beschriebenen Verbindung in 5 ml absolutem Tetrahydrofuran addiert. Man rührt 1 Stunde bei -40°C nach. Anschließend kühlt man erneut auf -78°C und addiert eine Lösung von 524 mg (1,2 mmol) der unter 28r beschriebenen Verbindung in 5 ml absolutem Tetrahydrofuran. Es wird eine weitere Stunde bei -78°C nachgerührt. Anschließend gießt man das Reaktionsgemisch auf gesättigte wäßrige Ammoniumchloridlösung, addiert 0,45 ml Eisessig und läßt eine Stunde nachrühren. Danach wird mit Ethylacetat extrahiert. Die organische Phase wird mit gesättigter wäßriger Natriumchloridlösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und im Vakuum eingeeengt. Das erhaltene Rohprodukt (max. 920 mg(100%)) wird in 10 ml Dichlormethan gelöst und analog zu Beispiel 1aq in die persilylierte Verbindung überführt. Das so erhaltene Rohprodukt wird in 30 ml eines 1:1 Gemisches aus Dichlormethan und Methanol gelöst. Man addiert bei 0°C 280 mg (1,2 mmol) DL-Camphersulfonsäure und läßt 2,5 Stunden bei dieser Temperatur nachrühren. Danach werden 2,5 ml Triethylamin addiert. Anschließend engt man im Vakuum ein. Der Rückstand wird in Dichlormethan aufgenommen. Man wäscht mit 1 normaler Salzsäure und gesättigter wäßriger Natriumchloridlösung. Es wird über Natriumsulfat getrocknet und im Vakuum eingeeengt. Das erhaltene Rohprodukt wird durch mehrmalige Säulenchromatographie an Kieselgel getrennt. Man erhält: 229 mg (22%) Verbindung A 174 mg (17%) Verbindung B sowie 292 mg (28%) eines Gemisches der Verbindungen C und D.

¹H-NMR (CDCl₃) von Verbindung A: δ = 0,00 (3H), 0,02 (3H), 0,04 (3H), 0,08 (3H), 0,13 (3H), 0,18 (3H), 0,85-0,99 (33H), 1,79 (3H), 1,94 (3H), 2,10-2,28 (5H), 2,30-2,45 (2H), 2,48 (H), 2,70 (3H), 2,90 (1H), 3,78 (1H), 4,17 (1H), 4,46 (1H), 5,19 (1H), 6,64 (1H), 6,95 (1H) ppm.

30 ¹H-NMR (CDCl₃) von Verbindung B: δ = 0,00 (3H), 0,03 (3H), 0,06 (3H), 0,07 (3H), 0,14 (3H), 0,19 (3H), 0,78-0,98 (33 H), 1,55 (3H), 1,92 (3H), 2,12-2,50 (10H), 2,69 (3H), 2,72 (1H), 3,00 (1H), 3,88 (1H), 4,08 (1H), 4,41 (1H), 5,10 (1H), 6,48 (1H), 6,94 (1H) ppm.

Beispiel 32k

35 (3S,6R,7S,8S,12Z,15S,16E)-3,7-Bis-[[dimethyl(1,1-dimethylethyl)silyl]xy]-15-hydroxy-17-(2-methylthiazol-4-yl)-6-ethyl-8,12,16-trimethyl-4,4-trimethylen-5-oxo-heptadeca-12,16-diensäure

Analog zu Beispiel 1i werden aus 229 mg (0,26 mmol) der unter 32i beschriebenen Verbindung A 200 mg (100%) der Titelverbindung erhalten, die ohne Aufreinigung in die Folgestufe eingesetzt werden.

5 Beispiel 32i

(4S,7R,8S,9S,13(Z),16S(E))-4,8-Bis-[[dimethyl(1,1-dimethylethyl)silyl]oxy]-16-(1-methyl-2-(2-methylthiazol-4-yl)ethenyl)-1-oxa-7-ethyl-9,13-trimethyl-5,5-trimethylen-cyclohexadec-13-en-2,6-dion

Analog zu Beispiel 1aw werden aus 200 mg (0,26 mmol) der unter 32k beschriebenen Verbindung nach Aufreinigung 100 mg (51%) der Titelverbindung erhalten.

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 0,93 (3H), 0,11 (3H), 0,16 (6H), 0,83 (9H), 0,88 (3H), 0,96 (9H), 1,02 (3H), 1,68 (3H), 2,12 (3H), 2,30-2,70 (6H), 2,72 (3H), 3,03 (1H), 4,07 (1H), 4,43 (1H), 5,01 (1H), 5,17 (1H), 6,58 (1H), 6,98 (1H) ppm.

15 Beispiel 32

(4S,7R,8S,9S,13(Z),16S(E))-4,8-Dihydroxy-9,13-dimethyl-7-ethyl-16-(1-methyl-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-1-oxa-5,5-trimethylen-cyclohexadec-13-en-2,6-dion

Analog zu Beispiel 1 werden aus 100 mg (0,13 mmol) der unter 32l beschriebenen Verbindung nach Aufreinigung 63 mg (90%) der Titelverbindung erhalten.

20 ¹H-NMR (CDCl₃): δ = 0,95 (3H), 1,00 (3H), 1,68 (3H), 2,05 (3H), 2,72 (3H), 2,97 (1H), 3,67 (1H), 4,46 (1H), 5,08 (1H), 5,23 (1H), 6,59 (1H), 6,98 (1H) ppm.

Beispiel 33

25 **(1S,3S(E),7S,10R,11S,12S,16R)-7,11-Dihydroxy-3-(1-methyl-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-12,16-dimethyl-10-ethyl-8,8-trimethylen-4,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion (A) und**

(1R,3S(E),7S,10R,11S,12S,16S)-7,11-Dihydroxy-3-(1-methyl-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-12,16-dimethyl-10-ethyl-8,8-trimethylen-4,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion (B)

Analog zu Beispiel 14 werden aus 50 mg (0,10 mmol) der unter 32 beschriebenen Verbindung 24 mg (47%) der Titelverbindung A und 6 mg (12%) der Titelverbindung B erhalten.

30 ¹H-NMR (CDCl₃) von Verbindung A: δ = 0,95 (3H), 0,98 (3H), 1,30 (3H), 2,07 (3H), 2,71 (3H), 2,76 (1H), 3,03 (1H), 3,69 (1H), 4,44 (1H), 5,40 (1H), 6,58 (1H), 6,97 (1H) ppm.

¹H-NMR (CDCl₃) von Verbindung B: δ = 0,92 (3H), 0,95 (3H), 2,10 (3H), 2,71 (3H), 2,88 (1H), 3,04 (1H), 3,78 (1H), 4,49 (1H), 5,53 (1H), 6,64 (1H), 6,99 (1H) ppm.

Beispiel 34

(4S,7R,8S,9S,13(E),16S(E))-4,8-Dihydroxy-9,13-dimethyl-7-ethyl-16-(1-methyl-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-1-oxa-5,5-trimethyl n-cyclohexadec-13-en-2,6-diol

Beispiel 34a

(3S,6R,7S,8S,12E,15S,16E)-3,7-Bis-[[dimethyl(1,1-dimethylethyl)silyl]oxy]-15-hydroxy-17-(2-methylthiazol-4-yl)-6-ethyl-8,12,16-trimethyl-4,4-trimethylen-5-oxo heptadeca-12,16-diensäure

Analog zu Beispiel 1i werden aus 174 mg (0,20 mmol) der unter Beispiel 32i beschriebenen Verbindung B 151 mg (100%) der Titelverbindung erhalten, die ohne Aufreinigung in die Folgestufe eingesetzt werden.

Beispiel 34b

(4S,7R,8S,9S,13(E),16S(E))-4,8-Bis-[[dimethyl(1,1-dimethylethyl)silyl]oxy]-16-(1-methyl-2-(2-methylthiazol-4-yl)ethenyl)-1-oxa-7-ethyl-9,13-trimethyl-5,5-trimethylen-cyclohexadec-13-en-2,6-diol

Analog zu Beispiel 1aw werden aus 151 mg (0,20 mmol) der unter 34a beschriebenen Verbindung nach Aufreinigung 88 mg (58%) der Titelverbindung erhalten.

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 0,04 (3H), 0,11 (6H), 0,13 (3H), 0,86 (3H), 0,88 (9H), 0,93 (9H), 1,01 (3H), 1,54 (3H), 2,17 (3H), 2,24-2,46 (3H), 2,72 (3H), 2,83 (1H), 3,03 (1H), 4,08 (1H), 4,53 (1H), 5,13 (1H), 5,27 (1H), 6,53 (1H), 6,96 (1H) ppm.

Beispiel 34

(4S,7R,8S,9S,13(E),16S(E))-4,8-Dihydroxy-9,13-dimethyl-7-ethyl-16-(1-methyl-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-1-oxa-5,5-trimethylen-cyclohexadec-13-en-2,6-diol

Analog zu Beispiel 1 werden aus 86 mg (0,12 mmol) der unter 34b beschriebenen Verbindung 39 mg (65%) der Titelverbindung erhalten.

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 0,93 (3H), 1,06 (3H), 1,53 (3H), 2,03 (3H), 2,69 (3H), 3,09 (1H), 3,82 (1H), 4,52 (1H), 5,03 (1H), 5,36 (1H), 6,60 (1H), 7,03 (1H) ppm.

Beispiel 35

(1R,3S(E),7S,10R,11S,12S,16R)-7,11-Dihydroxy-3-(1-methyl-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-12,16-dimethyl-10-ethyl-8,8-trimethylen-4,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-diol (A) und

(1S,3S(E),7S,10R,11S,12S,16S)-7,11-Dihydroxy-3-(1-methyl-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-12,16-dimethyl-10-ethyl-8,8-trimethylen-4,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-diol (B)

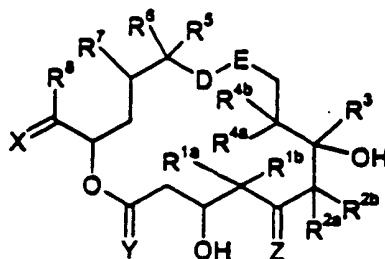
Analog zu Beispiel 14 werden aus 30 mg (0,06 mmol) der unter Beispiel 34 beschriebenen Verbindung 10 mg (32%) der Titelverbindung A und 8 mg (26%) der Titelverbindung B erhalten.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) von Verbindung A: δ = 0,95 (3H), 1,03 (3H), 1,23 (3H), 2,08 (3H), 2,71 (3H), 2,84 (1H), 3,16 (1H), 3,82 (1H), 4,52 (1H), 5,50 (1H), 6,72 (1H), 7,06 (1H) ppm.

5 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) von Verbindung B: δ = 0,93 (3H), 0,98 (3H), 1,22 (3H), 2,06 (3H); 2,70 (3H), 2,88 (1H), 3,05 (1H), 3,62 (1H), 4,46 (1H), 5,41 (1H), 6,60 (1H), 6,96 (1H) ppm.

Patentanspruch

1. Epothilon-Derivate der allgemeinen Formel I,



I,

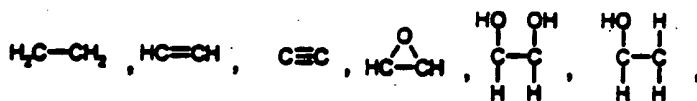
worin

R1a, R1b gleich oder verschieden sind und Wasserstoff, C₁-C₁₀-Alkyl, Aryl, C₇-C₂₀-Aralkyl, oder gemeinsam eine -(CH₂)_m-Gruppe mit m = 2, 3, 4 oder 5,

R2a, R2b gleich oder verschieden sind und Wasserstoff, C₁-C₁₀-Alkyl, Aryl, C₇-C₂₀-Aralkyl oder gemeinsam eine -(CH₂)_n-Gruppe mit n = 2, 3, 4 oder 5, wobei, falls -D- E- für -CH₂-CH₂- oder Y für ein Sauerstoffatom steht, R2a / R2b nicht Wasserstoff / Methyl sein können,

R3 Wasserstoff, C₁-C₁₀-Alkyl, Aryl, C₇-C₂₀-Aralkyl,

R4a, R4b gleich oder verschieden sind und Wasserstoff, C₁-C₁₀-Alkyl, Aryl, C₇-C₂₀-Aralkyl oder gemeinsam eine -(CH₂)_p-Gruppe mit p = 2, 3, 4 oder 5,



D-E eine Gruppe

R5 Wasserstoff, C₁-C₁₀-Alkyl, Aryl, C₇-C₂₀-Aralkyl,

R6, R7 je ein Wasserstoffatom, gemeinsam eine zusätzliche Bindung oder ein Sauerstoffatom,

R8 Wasserstoff, C₁-C₂₀-Alkyl, Aryl, C₇-C₂₀-Aralkyl, die alle substituiert sein können,

X ein Sauerstoffatom, zwei Alkoxygruppen OR²³, eine C₂-C₁₀-Alkylen-α,ω-dioxygruppe, die geradkettig oder verzweigt sein kann, H/OR⁹ oder eine Gruppierung CR¹⁰R¹¹,

wobei

R²³ für einen C₁-C₂₀-Alkylrest,

R⁹ für Wasserstoff oder ein Schutzgruppe PG^X,

R¹⁰, R¹¹ gleich oder verschieden sind und für Wasserstoff,
in n C₁-C₂₀-Alkyl-, Aryl-, C₇-C₂₀-Aralkylrest oder
R¹⁰ und R¹¹ zusammen mit dem Methylenkohlen-
stoffatom gemeinsam für einen 5- bis 7-gliedrigen
carbocyclischen Ring

stehen,

Y ein Sauerstoffatom oder zwei Wasserstoffatome,

Z ein Sauerstoffatom oder H/OR¹²,

wobei

R¹² Wasserstoff oder eine Schutzgruppe PGZ
ist,

bedeuten.

2. Epothilon-Derivate der allgemeinen Formel I nach Anspruch 1, worin Y, Z,
R^{1a}, R^{1b}, R^{2a} und R^{2b} alle die in der allgemeinen Formel I angegebenen Bedeutungen
haben können, und der Rest des Moleküls identisch ist mit dem natürlich vorkommenden
Epothilon A oder B.

3. Epothilon-Derivate der allgemeinen Formel I nach Anspruch 1, worin R³, R^{4a},
R^{4b}, D-E, R⁵, R⁶ und R⁷ alle die in der allgemeinen Formel I angegebenen
Bedeutungen haben können, und der Rest des Moleküls identisch ist mit dem natürlich
vorkommenden Epothilon A oder B.

4. Epothilon-Derivate der allgemeinen Formel I nach Anspruch 1, worin R⁶, R⁷,
R⁸ und X alle die in der allgemeinen Formel I angegebenen Bedeutungen haben
können, und der Rest des Moleküls identisch ist mit dem natürlich vorkommenden
Epothilon A oder B.

5. Epothilon-Derivate der allgemeinen Formel I nach Anspruch 1, worin Y, Z,
R^{1a}, R^{1b}, R^{2a}, R^{2b}, R³, R^{4a}, R^{4b}, D-E, R⁵, R⁶ und R⁷ alle die in der allgemeinen
Formel I angegebenen Bedeutungen haben können, und der Rest des Moleküls
identisch ist mit dem natürlich vorkommenden Epothilon A oder B.

6. Epothilon-Derivate der allgemeinen Formel I nach Anspruch 1, worin Y, Z,
R^{1a}, R^{1b}, R^{2a}, R^{2b}, R⁶, R⁷, R⁸ und X alle die in der allgemeinen Formel I
angegebenen Bedeutung n haben können, und der Rest des Moleküls id ntisch ist mit
dem natürlich vorkommenden Epothilon A oder B.

7. Epothilon-Derivate der allgemeinen Formel I nach Anspruch 1, worin R³, R^{4a}, R^{4b}, D-E, R⁵, R⁶, R⁷, R⁸ und X alle die in der allgemeinen Formel I angegebenen Bedeutungen haben können, und der Rest des Moleküls identisch ist mit dem natürlich vorkommenden Epothilon A oder B.

8. Verbindungen der allgemeinen Formel I, nämlich

(4S,7R,8S,9S,13(Z),16S(E))-4,8-Dihydroxy-7-ethyl-16-(1-methyl-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-1-oxa-5,5,9,13-tetramethyl-cyclohexadec-13-en-2,6-dion und
 (4S,7R,8S,9S,13(E),16S(E))-4,8-Dihydroxy-7-ethyl-16-(1-methyl-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-1-oxa-5,5,9,13-tetramethyl-cyclohexadec-13-en-2,6-dion (B)

(1S,3S(E),7S,10R,11S,12S,16R)-7,11-Dihydroxy-3-(1-methyl-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-10-ethyl-8,8,12,16-tetramethyl-4,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion und
 (1R,3S(E),7S,10R,11S,12S,16S)-7,11-Dihydroxy-3-(1-methyl-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-10-ethyl-8,8,12,16-tetramethyl-4,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion

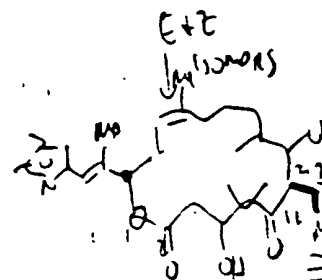
(1S,3S(E),7S,10R,11S,12S,16S)-7,11-Dihydroxy-3-(1-methyl-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-10-ethyl-8,8,12,16-tetramethyl-4,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion und

(1R,3S(E),7S,10R,11S,12S,16R)-7,11-Dihydroxy-3-(1-methyl-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-10-ethyl-8,8,12,16-tetramethyl-4,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion

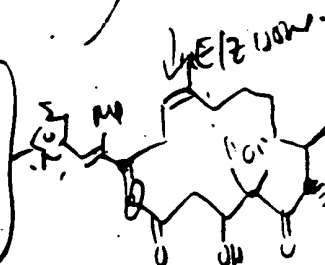
(4S,7S,8R,9S,13Z,16S(E))-4,8-Dihydroxy-7-ethyl-16-(1-methyl-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-1-oxa-5,5,9,13-tetramethyl-cyclohexadec-13-en-2,6-dion und
 (4S,7S,8R,9S,13E,16S(E))-4,8-Dihydroxy-7-ethyl-16-(1-methyl-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-1-oxa-5,5,9,13-tetramethyl-cyclohexadec-13-en-2,6-dion

(1S,3S(E),7S,10S,11R,12S,16R)-7,11-Dihydroxy-3-(1-methyl-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-10-ethyl-8,8,12,16-tetramethyl-4,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion und

(1R,3S(E),7S,10S,11R,12S,16S)-7,11-Dihydroxy-3-(1-methyl-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-10-ethyl-8,8,12,16-tetramethyl-4,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion



All 4
epoxide
isomers?



propane
isomers

(1S,3S(E),7S,10S,11R,12S,16R)-7,11-Dihydroxy-3-(1-methyl-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-10-ethyl-8,8,12,16-tetramethyl-4,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion und

(1R,3S(E),7S,10S,11R,12S,16S)-7,11-Dihydroxy-3-(1-methyl-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-10-ethyl-8,8,12,16-tetramethyl-4,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion

(4S,7R,8S,9S,13(Z),16S(E))-4,8-Dihydroxy-5,5,7,9,13-pentamethyl-16-((3-pyridyl)ethenyl)-1-oxa-cyclohexadec-13-en-2,6-dion und

(4S,7R,8S,9S,13E,16S(E))-4,8-Dihydroxy-5,5,7,9,13-pentamethyl-16-((3-pyridyl)ethenyl)-1-oxa-cyclohexadec-13-en-2,6-dion

(1S,3S(E),7S,10R,11S,12S,16R)-7,11-Dihydroxy-8,8,10,12,16-pentamethyl-3-((3-pyridyl)ethenyl)-4,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion und

(1S,3S(E),7S,10R,11S,12S,16S)-7,11-Dihydroxy-8,8,10,12,16-pentamethyl-3-((3-pyridyl)ethenyl)-4,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion

(4S,7R,8S,9S,13(Z),16S(E))-4,8-Dihydroxy-5,5,7,9,13-pentamethyl-16-((4-pyridyl)ethenyl)-1-oxa-cyclohexadec-13-en-2,6-dion und

(4S,7R,8S,9S,13E,16S(E))-4,8-Dihydroxy-5,5,7,9,13-pentamethyl-16-((4-pyridyl)ethenyl)-1-oxa-cyclohexadec-13-en-2,6-dion

(1S,3S(E),7S,10R,11S,12S,16R)-7,11-Dihydroxy-8,8,10,12,16-pentamethyl-3-((4-pyridyl)ethenyl)-4,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion und

(1S,3S(E),7S,10R,11S,12S,16S)-7,11-Dihydroxy-8,8,10,12,16-pentamethyl-3-((4-pyridyl)ethenyl)-4,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion

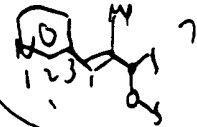
(4S,7R,8S,9S,13(E oder Z),16S(E))-4,8-Dihydroxy-16-(1-methyl-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-1-oxa-7-phenyl-5,5,9,13-tetramethyl-cyclohexadec-13-en-2,6-dion

(1(S oder R),3S(E),7S,10R,11S,12S,16R)-7,11-Dihydroxy-3-(1-methyl-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-10-phenyl-8,8,12,16-tetramethyl-4,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion

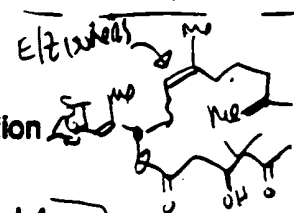
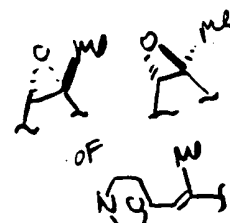
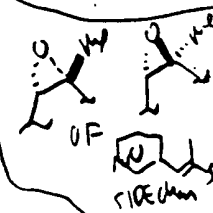
(1(R oder S),3S(E),7S,10R,11S,12S,16S)-7,11-Dihydroxy-3-(1-methyl-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-10-phenyl-8,8,12,16-tetramethyl-4,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion

Spez. NO DIFFERENCE with 9g 16S two previous samples

cis + trans Epo D with pyridyl SIDE chain



(cis + trans)

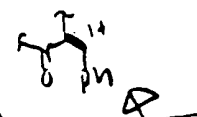


4 possible EPOXES DIASTER-OMER OF Epo B with C7 phenyl

167

(4S,7R,8S,9S,13(E oder Z),16S(E))-7-Benzyl-4,8-dihydroxy-16-(1-methyl-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-1-oxa-5,5,9,13-tetramethyl-cyclohexadec-13-en-2,6-dion

Epo D (E/Z olefin)
with (-) Benzyl



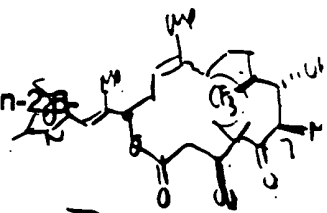
(1(S oder R),3S(E),7S,10R,11S,12S,16R)-10-Benzyl-7,11-dihydroxy-3-(1-methyl-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-8,8,12,16-tetramethyl-4,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion

4 Epoxide
(Epo B)
displacement
of (-) benzyl

(1(R oder S),3S(E),7S,10R,11S,12S,16S)-10-Benzyl-7,11-dihydroxy-3-(1-methyl-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-8,8,10,12,16-tetramethyl-4,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion

(4S,7R,8S,9S,13(E oder Z),16S(E))-4,8-Dihydroxy-16-(1-methyl-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-1-oxa-5,5,7,13-tetramethyl-9-trifluormethyl-cyclohexadec-13-en-2,6-dion

(-8 methyl replaced with TRIFLUOROMETHYL Group

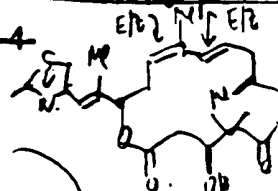


(1(S oder R),3S(E),7S,10R,11S,12S,16R)-7,11-Dihydroxy-3-(1-methyl-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-8,8,10,16-tetramethyl-12-trifluormethyl-4,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion

4 possible
oxide
displacement
with
(-) CF₃
Group

(1(R oder S),3S(E),7S,10R,11S,12S,16S)-7,11-Dihydroxy-3-(1-methyl-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-8,8,10,16-tetramethyl-12-trifluormethyl-4,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion

(4S,7R,8S,9S,11E/Z,13(E oder Z),16S(E))-4,8-Dihydroxy-16-(1-methyl-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-1-oxa-5,5,7,9,13-pentamethyl-cyclohexadec-11,13-dien-2,6-dion

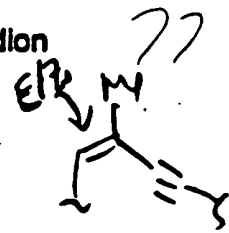


(1(S oder R),3S(E),7S,10R,11S,12S,14E/Z,16R)-7,11-Dihydroxy-3-(1-methyl-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-8,8,10,12,16-pentamethyl-4,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadec-14-en-5,9-dion

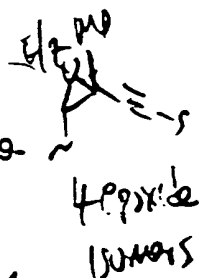


(1(R oder S),3S(E),7S,10R,11S,12S,14E/Z,16S)-7,11-Dihydroxy-3-(1-methyl-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-8,8,10,12,16-pentamethyl-4,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadec-14-en-5,9-dion

(4S,7R,8S,9S,13(E oder Z),16S(E))-4,8-Dihydroxy-16-(1-methyl-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-1-oxa-5,5,7,9,13-pentamethyl-cyclohexadec-13-en-11-in-2,6-dion

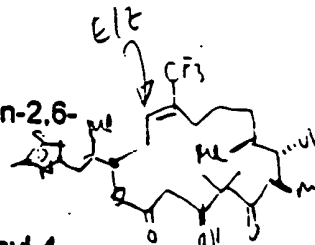


(1(S oder R),3S(E),7S,10R,11S,12S,16R)-7,11-Dihydroxy-3-(1-methyl-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-8,8,10,12,16-pentamethyl-4,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadec-14-in-5,9-dion

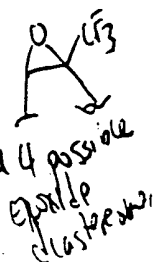


5 (1(R oder S),3S(E),7S,10R,11S,12S,16S)-7,11-Dihydroxy-3-(1-methyl-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-8,8,10,12,16-pentamethyl-4,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadec-14-in-5,9-dion

10 (4S,7R,8S,9S,13(E oder Z),16S(E))-4,8-Dihydroxy-16-(1-methyl-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-1-oxa-5,5,7,9-tetramethyl-13-trifluormethyl-cyclohexadec-13-en-2,6-dion



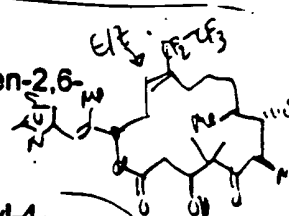
15 (1(S oder R),3S(E),7S,10R,11S,12S,16R)-7,11-Dihydroxy-3-(1-methyl-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-8,8,10,12-tetramethyl-16-trifluormethyl-4,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadeca-5,9-dion



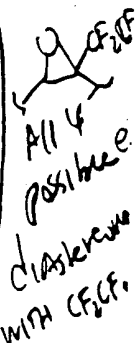
(1(R oder S),3S(E),7S,10R,11S,12S,16S)-7,11-Dihydroxy-3-(1-methyl-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-8,8,10,12-tetramethyl-16-trifluormethyl-4,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadeca-5,9-dion

20

(4S,7R,8S,9S,13(E oder Z),16S(E))-4,8-Dihydroxy-16-(1-methyl-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-1-oxa-13-pentafluorethyl-5,5,7,9-tetramethyl-cyclohexadec-13-en-2,6-dion

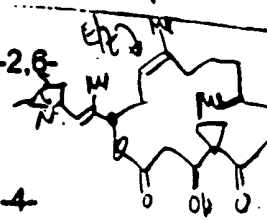


25 (1(S oder R),3S(E),7S,10R,11S,12S,16R)-7,11-Dihydroxy-3-(1-methyl-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-16-pentafluorethyl-8,8,10,12-tetramethyl-4,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadeca-5,9-dion



30 (1(R oder S),3S(E),7S,10R,11S,12S,16S)-7,11-Dihydroxy-3-(1-methyl-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-16-pentafluorethyl-8,8,10,12-tetramethyl-4,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadeca-5,9-dion

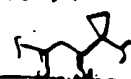
35 (4S,7R,8S,9S,13(E oder Z),16S(E))-4,8-Dihydroxy-16-(1-methyl-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-1-oxa-5,5-(1,3-trimethylen)-7,9,13-trimethyl-cyclohexadec-13-en-2,6-dion



(1(S oder R),3S(E),7S,10R,11S,12S,16R)-7,11-Dihydroxy-3-(1-methyl-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-8,8-(1,3-trimethylen)-10,12,16-trimethyl-4,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadeca-5,9-dion



(1(R oder S),3S(E),7S,10R,11S,12S,16S)-7,11-Dihydroxy-3-(1-methyl-2-(2-methyl-4-thiazolyl) thenyl)-8,8-(1,3-trimethyl n)-10,12,16-trimethyl-4,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadeca-5,9-dion

two EPOXIDE DIASTEREOMERS
with 

(4S,7R,8S,9S,11E/Z,13(E oder Z),16S(E))-4,8-Dihydroxy-13-ethyl-16-(1-methyl-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-1-oxa-5,5,7,9-tetramethyl-cyclohexadec-11,13-dien-2,6-dion

(1(S oder R),3S(E),7S,10R,11S,12S,14E/Z,16R)-7,11-Dihydroxy-16-ethyl-3-(1-methyl-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-8,8,10,12-tetramethyl-4,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadec-14-en-5,9-dion

(1(R oder S),3S(E),7S,10R,11S,12S,14E/Z,16S)-7,11-Dihydroxy-16-ethyl-3-(1-methyl-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-8,8,10,12-tetramethyl-4,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadec-14-en-5,9-dion

(4S,7R,8S,9S,11E/Z,13(E oder Z),16S(E))-4,8-Dihydroxy-16-(1-methyl-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-1-oxa-13-propyl-5,5,7,9-tetramethyl-cyclohexadec-11,13-dien-2,6-dion

(1(S oder R),3S(E),7S,10R,11S,12S,14E/Z,16R)-7,11-Dihydroxy-3-(1-methyl-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-16-propyl-8,8,10,12-tetramethyl-4,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadec-14-en-5,9-dion

(1(R oder S),3S(E),7S,10R,11S,12S,14E/Z,16S)-7,11-Dihydroxy-3-(1-methyl-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-16-propyl-8,8,10,12-tetramethyl-4,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadec-14-en-5,9-dion

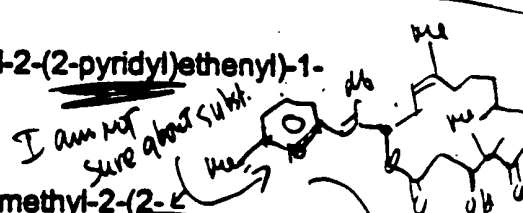
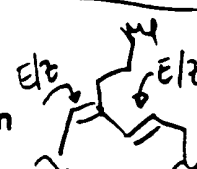
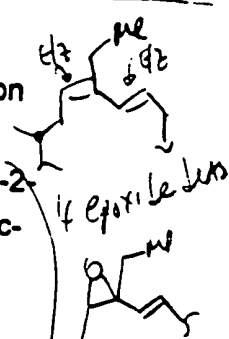
(4S,7R,8S,9S,13(E oder Z),16S(E))-4,8-Dihydroxy-16-(1-methyl-2-(2-pyridyl)ethenyl)-1-oxa-5,5,7,9,13-pentamethyl-cyclohexadec-13-en-2,6-dion

(1(S oder R),3S(E),7S,10R,11S,12S,16R)-7,11-Dihydroxy-3-(1-methyl-2-(2-pyridyl)ethenyl)-8,8,10,12,16-pentamethyl-4,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion

(1(R oder S),3S(E),7S,10R,11S,12S,16S)-7,11-Dihydroxy-3-(1-methyl-2-(2-pyridyl)ethenyl)-8,8,10,12,16-pentamethyl-4,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion

(4S,7R,8S,9S,13(E oder Z),16S(E))-4,8-Dihydroxy-16-(1-methyl-2-(4-pyridyl)ethenyl)-1-oxa-5,5,7,9,13-pentamethyl-cyclohexadec-13-en-2,6-dion

Epo D Analogs: Another methyl substituted
side-chain → not 100% sure
of substitution



(1(S oder R),3S(E),7S,10R,11S,12S,16R)-7,11-Dihydroxy-3-(1-methyl-2-(4-pyridyl)ethenyl)-8,8,10,12,16-pentamethyl-4,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion

(1(R oder S),3S(E),7S,10R,11S,12S,16S)-7,11-Dihydroxy-3-(1-methyl-2-(4-pyridyl)ethenyl)-8,8,10,12,16-pentamethyl-4,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion

(4S,7R,8S,9S,13(E oder Z),16S(E))-4,8-Dihydroxy-16-(1-methyl-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-5,5,7,9,13-pentamethyl-cyclohexadec-13-en-6-on

(1(S oder R),3S(E),7S,10R,11S,12S,16R)-7,11-Dihydroxy-3-(1-methyl-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-8,8,10,12,16-pentamethyl-4,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadec-9-on

(1(R oder S),3S(E),7S,10R,11S,12S,16S)-7,11-Dihydroxy-3-(1-methyl-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-8,8,10,12,16-pentamethyl-4,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadec-9-on.

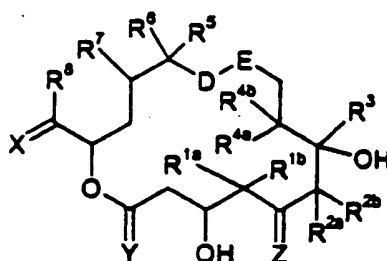
Epo A
Analog
Epo B

OF
Tertiary

Substituted
side chain

Epo B
Epoxide
clusters

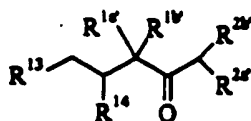
9. Verfahren zur Herstellung der Epothilon-Divate der allgemeinen Formel I nach Anspruch 1



i,

5 worin

die Substituenten die in der allgemeinen Formel I angegebenen Bedeutungen haben, dadurch gekennzeichnet, daß ein Fragment der allgemeinen Formel A



A,

10 worin

R1a', R1b', R2a' und R2b' die bereits für R1a, R1b, R2a und R2b genannten Bedeutungen haben und

15 R13 CH₂OR_{13a}, CH₂-Hal, CHO, CO₂R_{13b}, COHal,

R14 Wasserstoff, OR_{14a}, Hal, OSO₂R_{14b},

R13a, R14a Wasserstoff, SO₂-Alkyl, SO₂-Aryl, SO₂-Aralkyl oder gemeinsam eine (CH₂)_o-Gruppe oder gemeinsam eine CR_{15a}R_{15b}-Gruppe,

R13b, R14b Wasserstoff, C₁-C₂₀-Alkyl, Aryl, C₇-C₂₀-Aralkyl,

20 R15a, R15b gleich oder verschieden sind und Wasserstoff, C₁-C₁₀-Alkyl, Aryl, C₇-C₂₀-Aralkyl, oder gemeinsam eine -(CH₂)_q-Gruppe,

Hal Halogen,

o 2 bis 4,

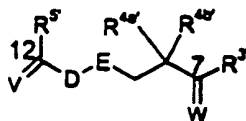
q 3 bis 6,

25 einschließlich aller Stereoisomeren sowie derer Gemische bedeuten, sowie

freie Hydroxylgruppen in R¹³ und R¹⁴ verethert oder v restert, freie Carbonylgruppen in A und R¹³ ketalisiert, in einen Enolether überführt oder reduziert sowie freie Säuregruppen in A in deren Salz mit Basen überführt s in können.

172

mit einem Fragment der allgemeinen Formel B

**B**

worin

5 $R^{3'}$, $R^{4a'}$, $R^{4b'}$ und $R^{5'}$ die bereits für R^3 , R^{4a} , R^{4b} und R^5 genannten Bedeutungen haben, und

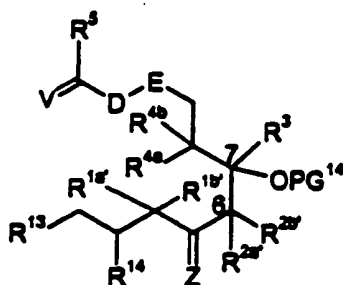
V ein Sauerstoffatom, zwei Alkoxygruppen OR^{17} , eine C_2 - C_{10} -Alkyl- α,ω -dioxgruppe, die geradkettig oder verzweigt sein kann oder H/OR^{16} ,

10 W ein Sauerstoffatom, zwei Alkoxygruppen OR^{19} , eine C_2 - C_{10} -Alkyl- α,ω -dioxgruppe, die geradkettig oder verzweigt sein kann oder H/OR^{18} ,

R^{16} , R^{18} unabhängig voneinander Wasserstoff oder eine Schutzgruppe PG^1

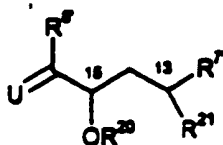
R^{17} , R^{19} unabhängig voneinander C_1 - C_{20} -Alkyl, bedeuten,

zu einem Teilfragment der allgemeinen Formel AB

**AB,**

20 worin $R^{1a'}$, $R^{1b'}$, $R^{2a'}$, $R^{2b'}$, R^3 , R^{4a} , R^{4b} , R^5 , R^{13} , R^{14} , D, E, V und Z die bereits genannten Bedeutungen haben und PG^{14} ein Wasserstoffatom oder eine Schutzgruppe PG darstellt,

umgesetzt und dieses Teilfragment AB mit einem Fragment der allgemeinen Formel C

**C**

worin

25 $R^{8'}$ die bereits in der allgemeinen Formel I für R^8 genannt Bedeutung hat und

R^7 ein Wasserstoffatom,
 R^{20} ein Wasserstoffatom oder in Schutzgruppe PG2
 R^{21} ein Hydroxygruppe, Halogen, eine geschützte Hydroxygruppe OPG3,
 ein Phosphoniumhalogenidrest $PPh_3^+Hal^-$ (Ph = Phenyl; Hal = F, Cl, Br, I), ein
 5 Phosphonatrest $P(O)(OQ)_2$ (Q = C₁-C₁₀-Alkyl oder Phenyl) oder ein Phosphinoxidrest
 $P(O)Ph_2$ (Ph = Phenyl),
 U ein Sauerstoffatom, zwei Alkoxygruppen OR²³, eine C₂-C₁₀-Alkyl-
 α,ω-dioxygruppe, die geradkettig oder verzweigt sein kann, H/OR⁹ oder eine
 Gruppierung CR¹⁰R¹¹,

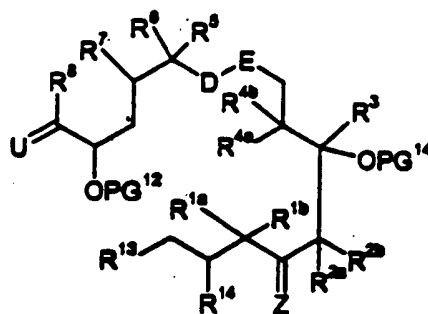
10 wobei
 R^{23} für einen C₁-C₂₀-Alkylrest,
 R^9 für Wasserstoff oder eine Schutzgruppe PG3,
 R^{10}, R^{11} gleich oder verschieden sind und für Wasserstoff,
 einen C₁-C₂₀-Alkyl-, Aryl-, C₇-C₂₀-Aralkylrest oder
 15 R^{10} und R^{11} zusammen mit dem Methylenkohlen-
 stoffatom gemeinsam für einen 5- bis 7-gliedrigen
 carbocyclischen Ring

stehen,

bedeuten,

20

zu einem Teilfragment der allgemeinen Formel ABC



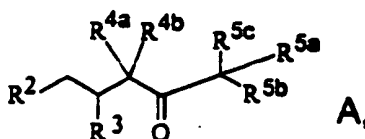
ABC,

25 worin R^{1a'}, R^{1b'}, R^{2a'}, R^{2b'}, R³, R^{4a}, R^{4b}, R⁵, R⁶, R⁷, R⁸, R¹³, R¹⁴, D, E, U und Z die
 bereits genannten Bedeutungen haben,
 umgesetzt und dieses Teilfragment der allgemeinen Formel ABC zu einem Epothilon-
 Derivat der allgemeinen Formel I cyclisiert wird.

10. Pharmazeutisch Präparat enthaltend mind stens ein Verbindung der allgem inen Formel I g maß Anspruch 1 sowie ein n pharmazeutisch verträglichen Träger.

5 11. Verwendung der Verbindungen der allgemeinen Formel I gemäß Anspruch 1 zur Herstellung von Arzneimitteln.

12. Verfahren zur Herstellung von Verbindungen der allgemeinen Formel A



10 worin

R² CH₂OR^{2a}, CHO, CO₂R^{2b}, COX,

R^{2a}, R^{2b} Wasserstoff, C₁-C₂₀-Alkyl, Aryl, C₇-C₂₀-Aralkyl,

R³ Wasserstoff, OR^{3a}, X, OSO₂R^{3b},

15 R^{3a} Wasserstoff oder gemeinsam mit R^{2a} eine -(CH₂)_n-Gruppe oder eine CR^{6a}R^{6b}-Gruppe,

R^{3b} C₁-C₄-Alkyl, Aryl,

X Halogen,

n 2 bis 4,

20 R^{6a}, R^{6b} gleich oder verschieden sind und C₁-C₈-Alkyl, C₆-C₁₀-Aryl, oder gemeinsam eine -(CH₂)_o-Gruppe,

o 3 bis 6,

R^{6a} zusätzlich die Bedeutung von Wasserstoff annehmen kann,

R^{4a}, R^{4b} gleich oder verschieden sind und Wasserstoff, C₁-C₁₀-Alkyl, C₇-C₂₀-Aralkyl, oder gemeinsam eine -(CH₂)_m-Gruppe,

25 m 2 bis 5,

R^{5a}, R^{5b} gleich oder verschieden sind und Wasserstoff, C₁-C₁₀-Alkyl, C₇-C₂₀-Aralkyl, oder gemeinsam eine -(CH₂)_p-Gruppe,

p 2 bis 5,

30 R^{5c} Wasserstoff,

einschließlich aller Stereoisomeren sowie deren Gemische bedeuten sowie

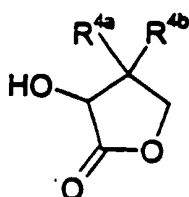
freie Hydroxylgruppen in R² und R³ verethert oder verestert, freie Carbonylgruppen in A und R² ketalisiert, in inen Enolether überführt oder reduziert sowie freie Säuregruppen

35 in A in deren Salz mit Basen überführt s in können,

dadurch gekennzeichnet, daß

a) ein Pantolacton der allg meinen Formel IIa

175



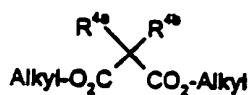
II a

worin

R^{4a} und R^{4b} jeweils eine Methylgruppe ist

oder

b) ein Malonsäuredialkylester der allgemeinen Formel XXVIII



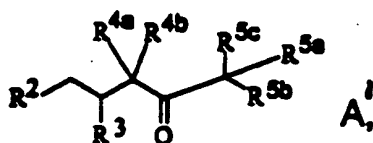
XXVIII

worin

R^{4a}, R^{4b} die in der allgemeinen Formel A angegebene Bedeutung haben, und Alkyl unabhängig voneinander einen C₁-C₂₀-Alkyl-, C₃-C₁₀-Cycloalkyl- oder C₄-C₂₀-Alkylcycloalkylrest bedeuten,

als Ausgangsprodukt verwendet wird.

13. Verbindungen der allgemeinen Formel A'



A'

worin

- 25 R² CH₂OR^{2a}, CHO, CO₂R^{2b}, COX,
 R^{2a}, R^{2b} Wasserstoff, C₁-C₂₀-Alkyl, Aryl, C₇-C₂₀-Aralkyl,
 R³ Wasserstoff, OR^{3a}, X, OSO₂R^{3b},
 R^{3a} Wasserstoff oder gemeinsam mit R^{2a} eine -(CH₂)_n-Gruppe oder eine CR^{6a}R^{6b}-Gruppe,
 30 R^{3b} C₁-C₄-Alkyl, Aryl,
 X Halog n,
 n 2 bis 4,

R6a, R6b gleich oder verschieden sind und C₁-C₈-Alkyl, C₆-C₁₀-Aryl, oder
gemeinsam in -(CH₂)_o-Gruppe,

o 3 bis 6,

R6a zusätzlich die Bedeutung von Wasserstoff annehmen kann,

5 R4a, R4b gleich oder verschieden sind und Wasserstoff, C₁-C₁₀-Alkyl, C₇-C₂₀-
Aralkyl, oder gemeinsam eine -(CH₂)_m-Gruppe,

m 2 bis 5,

R5a, R5b gleich oder verschieden sind und Wasserstoff, C₁-C₁₀-Alkyl, C₇-C₂₀-
Aralkyl, oder gemeinsam eine -(CH₂)_p-Gruppe,

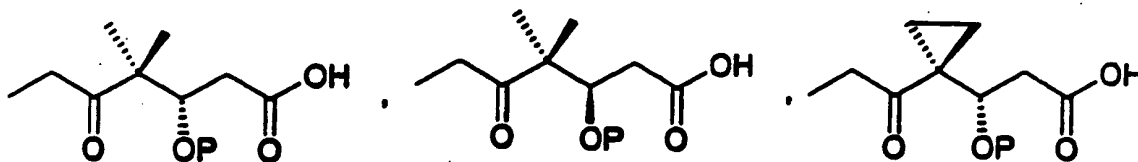
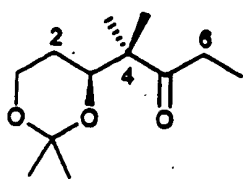
10 p 2 bis 5,

R5c Wasserstoff,

einschließlich aller Stereoisomeren sowie deren Gemische
bedeuten sowie

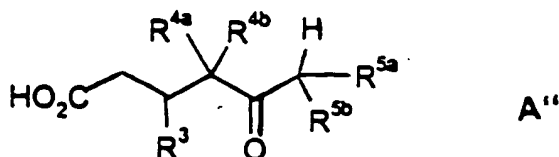
15 freie Hydroxylgruppen in R² und R³ verethert oder verestert, freie Carbonylgruppen in A
und R² ketalisiert, in einen Enolether überführt oder reduziert sowie freie Säuregruppen
in A in deren Salze mit Basen überführt sein können,

ausgenommen der Verbindungen



P = TBS

14. Verfahren zur Herstellung von Verbindungen der allgemeinen Formel A''



A''

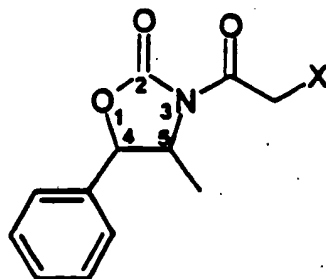
worin

 R^3 OR^{3a} und R^{3a} Wasserstoff oder eine Schutzgruppe PG R^{4a} , R^{4b} gleich oder verschieden sind und Wasserstoff, C_1 - C_{10} -Alkyl, C_7 - C_{20} -Aralkyl, oder gemeinsam eine $-(\text{CH}_2)_m$ -Gruppe, m 2 bis 5, R^{5a} , R^{5b} gleich oder verschieden sind und Wasserstoff, C_1 - C_{10} -Alkyl, C_7 - C_{20} -Aralkyl, oder gemeinsam eine $-(\text{CH}_2)_p$ -Gruppe, p 2 bis 5,

einschließlich aller Stereoisomeren sowie deren Gemische bedeuten sowie

freie Carbonylgruppen in A'' katalysiert sein können,

dadurch gekennzeichnet, daß eine Verbindung der allgemeinen Formel II

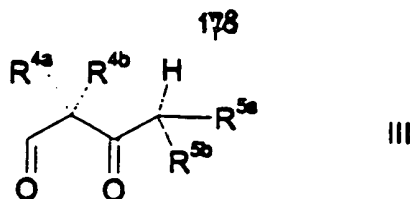


II

worin

 X ein Chlor- oder Bromatom ist, und der 2-Oxazolidinon-Ring entweder (4R,5S)- oder (4S,5R)-Konformation aufweist,

mit einer Verbindung der allgemeinen Formel III

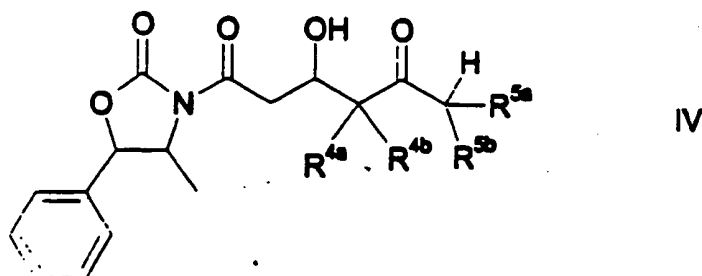


worin

- 5 R^{4a} , R^{4b} gleich oder verschieden sind und Wasserstoff, C₁-C₁₀-Alkyl, C₇-C₂₀-
Aralkyl, oder gemeinsam eine $-(CH_2)_m$ -Gruppe,
m 2 bis 5,
 R^{5a} , R^{5b} gleich oder verschieden sind und Wasserstoff, C₁-C₁₀-Alkyl, C₇-C₂₀-
Aralkyl, oder gemeinsam eine $-(CH_2)_p$ -Gruppe,
10 p 2 bis 5,
bedeuten,

zu einer Verbindung der allgemeinen Formel IV umgesetzt

15



worin

- 20 der 2-Oxazolidinon-Ring (4R,5S)- und das 3'-Kohlenstoffatom R-Konformation oder
der 2-Oxazolidinon-Ring (4S,5R)- und das 3'-Kohlenstoffatom S-Konformation
aufweisen,

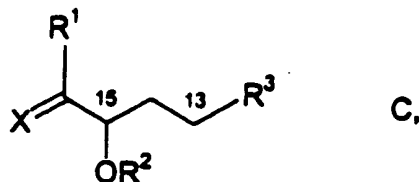
- 25 die 3'-Hydroxygruppe in IV mit einer Schutzgruppe PG geschützt, der Oxazolidinon-Ring
abgespalten und gegebenenfalls die Schutzgruppe PG abgespalten wird.

15. Verfahren nach Anspruch 14, dadurch gekennzeichnet, daß die Verbindung der
allgemeinen Formel II in Gegenwart von Chrom(II)chlorid mit einer Verbindung der
allgemeinen Formel III umgesetzt wird.

30

16. Verfahren nach Anspruch 14 oder 15, dadurch gekennzeichnet, daß der abgespaltene Oxazolidinon-Ring enantiomerenrein wiedergewonnen wird.

17. Verbindungen der allgemeinen Formel C,



worin

- 10 R^1 Wasserstoff, C_1 - C_{20} -Alkyl, Aryl, C_7 - C_{20} -Aralkyl, die alle substituiert sein können,
 R^2 Wasserstoff oder eine Schutzgruppe PG^1 ,
 R^3 eine Hydroxygruppe, Halogen, eine geschützte Hydroxygruppe OPG^2 , ein
 15 Phosphoniumhalogenidrest $PPh_3^+Hal^-$ (Ph = Phenyl; Hal = F, Cl, Br, I), ein
 Phosphonatrest $P(O)(OR^4)_2$ (Q = C_1 - C_{10} -Alkyl oder Phenyl) oder ein
 Phosphinoxidrest $P(O)Ph_2$ (Ph = Phenyl),
 20 X ein Sauerstoffatom, zwei Alkoxygruppen OR^4 , eine C_2 - C_{10} -Alkylen- α,ω -
 dioxygruppe, die geradkettig oder verzweigt sein kann, H/OR^5 oder eine
 Gruppierung CR^6R^7 ,

wobei

- 20 R^4 für einen C_1 - C_{20} -Alkylrest,
 R^5 für Wasserstoff oder eine Schutzgruppe PG^3 ,
 R^6, R^7 gleich oder verschieden sind und für Wasserstoff, einen C_1 - C_{20} -
 Alkyl-, Aryl-, C_7 - C_{20} -Aralkylrest oder R^6 und R^7 zusammen mit
 dem Methylenkohlenstoffatom gemeinsam für einen 5- bis 7-
 25 gliedrigen carbocyclischen Ring

stehen,

bedeuten,

wobei

nicht gleichzeitig

- 30 R^1 eine Methylgruppe, R^2 ein tert.-Butyldimethylsilyl- oder Benzylrest, R^3 ein O-
 tert.-Butyldimethylsilylrest und X ein (2-Methylthiazol-4-yl)methylen-rest oder
 R^1 eine Methylgruppe, R^2 ein tert.-Butyldimethylsilylrest, R^3 ein
 Triphenylphosphoniumiodidrest und X ein (2-Methylthiazol-4-yl)methylen-rest
 sein können.

18. Verbindungen der allgemeinen Formel C nach Anspruch 17, dadurch gekennzeichnet, daß R¹ für ein Wasserstoffatom, einen gegebenenfalls substituierten C₁-C₄-Alkylrest, einen gegebenenfalls mit 1 bis 3 Resten, ausgewählt aus der Gruppe der Substituenten Halogen, freie Hydroxygruppe oder geschützte Hydroxygruppe OPG⁴, C₁-C₄-Alkyl, Azido, Nitro, Nitril, Amino (NH₂), substituierten Phenylrest steht.

19. Verbindungen der allgemeinen Formel C nach Anspruch 17, dadurch gekennzeichnet, daß X für ein Sauerstoffatom steht.

20. Verbindungen der allgemeinen Formel C nach Anspruch 17, dadurch gekennzeichnet, daß der für R⁶ und/oder R⁷ stehende Arylrest für einen gegebenenfalls mit 1 bis 3 Resten, ausgewählt aus der Gruppe der Substituenten Halogen, freie Hydroxygruppe oder geschützte Hydroxygruppe OPG⁵, C₁-C₄-Alkyl, Azido, Nitro, Nitril, Amino (NH₂), substituierten Phenylrest oder für einen gegebenenfalls mit 1 bis 2 C₁-C₄-Alkylresten substituierten 5- oder 6-gliedrigen Heteroarylrest steht.

21. Verbindungen der allgemeinen Formel C nach Anspruch 20, dadurch gekennzeichnet, daß der für R⁶ und/oder R⁷ stehende Arylrest ausgewählt ist aus der Gruppe 2-, 3-Furanyl-, 2-, 3-, 4-Pyridinyl-, 2-, 4-, 5-Thiazolyl-, 2-, 4- und 5-Imidazolylrest, der gegebenenfalls durch 1 oder 2 C₁-C₄-Alkylreste substituiert ist.

22. Verbindungen der allgemeinen Formel C nach Anspruch 17, dadurch gekennzeichnet, daß die Schutzgruppen PG¹, PG² und PG³ aus der Gruppe der Substituenten Methoxymethyl-, Methoxyethyl-, Ethoxyethyl-, Tetrahydropyranyl-, Tetrahydrofuranyl-, Trimethylsilyl-, Triethylsilyl-, tert.-Butyldimethylsilyl-, tert.-Butyldiphenylsilyl-, Tribenzylsilyl-, Triisopropylsilyl-, Benzyl, para-Nitrobenzyl-, para-Methoxybenzyl-, Formyl, Acetyl-, Propionyl-, Isopropionyl-, Pivalyl-, Butyryl- oder Benzoylrest ausgewählt sind.

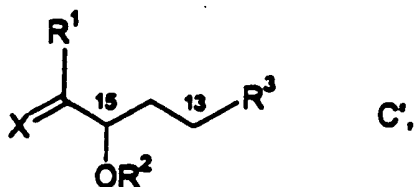
23. Verbindungen nach Anspruch 18, dadurch gekennzeichnet, daß die Schutzgruppe PG⁴ aus der Gruppe der Substituenten Methoxymethyl-, Methoxyethyl-, Ethoxyethyl-, Tetrahydropyranyl-, Tetrahydrofuranyl-, Trimethylsilyl-, Triethylsilyl-, tert.-Butyldimethylsilyl-, tert.-Butyldiphenylsilyl-, Tribenzylsilyl-, Triisopropylsilyl-, Benzyl, para-Nitrobenzyl-, para-Methoxybenzyl-, Formyl, Acetyl-, Propionyl-, Isopropionyl-, Pivalyl-, Butyryl- oder Benzoylrest ausgewählt ist.

24. Verbindungen nach Anspruch 20, dadurch gekennzeichnet, daß die Schutzgruppe PG⁵ aus der Gruppe der Substituenten Methoxymethyl-, Methoxyethyl-, Ethoxyethyl-, Tetrahydropyranyl-, Tetrahydrofuranyl-, Trimethylsilyl-, Triethylsilyl-, tert.-Butyldimethylsilyl-, tert.-Butyldiphenylsilyl-, Tribenzylsilyl-, Triisopropylsilyl-, Benzyl, para-Nitrobenzyl-, para-Methoxybenzyl-, Formyl, Acetyl-, Propionyl-, Isopropionyl-, Pivalyl-, Butyryl- oder Benzoylrest ausgewählt ist.

25. Verbindungen nach Anspruch 22, dadurch gekennzeichnet, daß die Schutzgruppe PG¹ ein tert.-Butyldiphenylsilyl-, tert.-Butyldimethylsilyl- oder Triisopropylsilyl-Rest ist.

26. Verbindungen nach Anspruch 22, dadurch gekennzeichnet, daß die Schutzgruppe PG² ein tert.-Butyldimethylsilyl-, Acetyl-, Benzoyl-, Benzyl- oder Tetrahydropyranyl-Rest ist.

27. Verfahren zur Herstellung der Verbindungen der allgemeinen Formel C'



worin

R¹ Wasserstoff, C₁-C₂₀-Alkyl, Aryl, C₇-C₂₀-Arylalkyl, die alle substituiert sein können,

R² Wasserstoff oder eine Schutzgruppe PG¹,

R³ eine Hydroxygruppe, Halogen, eine geschützte Hydroxygruppe OPG², ein Phosphoniumhalogenidrest PPh₃⁺Hal⁻ (Ph = Phenyl; Hal = F, Cl, Br, I), ein Phosphonatrest P(O)(OQ)₂ (Q = C₁-C₁₀-Alkyl oder Phenyl) oder ein Phosphinoxidrest P(O)Ph₂ (Ph = Phenyl),

X ein Sauerstoffatom, zwei Alkoxygruppen OR⁴, eine C₂-C₁₀-Alkylen- α,ω -dioxygruppe, die geradkettig oder verzweigt sein kann, H/OR⁵ oder eine Gruppierung CR⁶R⁷,

wobei

R⁴ für einen C₁-C₂₀-Alkylrest,

R⁵ für Wasserstoff oder eine Schutzgruppe PG³,

R^6, R^7 gleich oder verschieden sind und für Wasserstoff, einen C_1-C_{20} -Alkyl-, Aryl-, C_7-C_{20} -Aralkylrest oder R^6 und R^7 zusammen mit dem Methylenkohlenstoffatom gemeinsam für einen 5- bis 7-gliedrigen carbocyclischen Ring

5 stehen,
bedeuten,

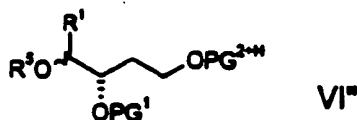
dadurch gekennzeichnet ist, daß L-(-)-Äpfelsäure, D-(+)-Äpfelsäure oder racemische Äpfelsäure als Ausgangsprodukt verwendet wird.

10

28. Verfahren nach Anspruch 27, dadurch gekennzeichnet, daß L-(-)-Äpfelsäure oder D-(+)-Äpfelsäure verwendet wird.

15

29. Zwischenverbindungen der allgemeinen Formel VI"



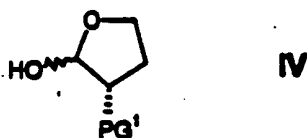
20

worin

R^1 , PG^1 und R^5 die in der allgemeinen Formel C angegebene Bedeutung haben und PG^{2+H} für ein Wasserstoffatom oder eine Schutzgruppe PG^2 stehen.

25

30. Verfahren zur Herstellung der Verbindungen der allgemeinen Formel VI" gemäß Anspruch 29, dadurch gekennzeichnet, daß an eine Verbindung der allgemeinen Formel IV



30

worin

PG^1 die in der allgemeinen Formel C angegebene Bedeutung hat,

unter Öffnung des Lactolringes eine Organometallverbindung der allgemeinen Formel

35

5 worin R¹ die in der allgemeinen Formel C' angegebene Bedeutung hat, und
 Y für ein Alkalimetallatom oder MZ steht, wobei M ein zweiwertiges Metall-
 atom und Z ein Halogenatom ist,

10 addiert und anschließend gegebenenfalls
 die primäre Hydroxygruppe mit einer Schutzgruppe PG² und gegebenenfalls
 die sekundäre Hydroxygruppe mit einer Schutzgruppe PG³
 geschützt wird.

FOR INFORMATION

Codes for the identification of PCT contracting states on the title page of the Description, countries which publish international applications according to the PCT.

AL	Albania	LS	Lesotho
AM	Armenia	LT	Lithuania
AT	Austria	LU	Luxembourg
AU	Australia	LV	Latvia
AZ	Azerbaijan	MC	Monaco
BB	Barbados	MD	Republic of Moldova
BE	Belgium	MG	Madagascar
BF	Burkina Faso	MK	Macedonia
BG	Bulgaria	ML	Mali
BJ	Benin	MN	Mongolia
BR	Brazil	MR	Mauritania
BY	Belarus	MW	Malawi
CA	Canada	MX	Mexico
CF	Central African Republic	NE	Nigeria
CG	Congo	NL	The Netherlands
CH	Switzerland	NO	Norway
CI	Ivory Coast	NZ	New Zealand
CM	Cameroon	PL	Poland
CN	China	PT	Portugal
CU	Cuba	RO	Romania
CZ	Czech Republic	RU	Federation of Russia
DE	Germany	SD	Sudan
DK	Denmark	SE	Sweden
EE	Estonia	SG	Singapore
ES	Spain	SI	Slovenia
FI	Finland	SK	Slovakia
FR	France	SN	Senegal
GA	Gabon	SZ	Swaziland
GB	United Kingdom	TD	Chad
GE	Georgia	TG	Togo
GH	Ghana	TJ	Tajikistan
GN	Guinea	TM	Turkmenistan
GR	Greece	TR	Turkey
HU	Hungary	TT	Trinidad-Tobago
IE	Ireland	UA	Ukraine
IL	Israel	UG	Uganda
IS	Iceland	US	United States of America
IT	Italy	UZ	Uzbekistan
JP	Japan	VN	Vietnam
KE	Kenya	YU	Yugoslavia
KG	Kyrgyzstan	ZW	Zimbabwe
KP	Peoples' Democratic Republic of Korea		
KR	Republic of Korea		
KZ	Kazakhstan		
LC	Saint Lucia		
LI	Liechtenstein		
LK	Sri Lanka		
LR	Liberia		